

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 199 55 408.0

**Anmeldetag:** 18. November 1999

**Anmelder/Inhaber:** Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen/DE

**Bezeichnung:** GABA-B-Rezeptoren

**IPC:** C 07 K, C 12 N

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 23. Oktober 2000  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

Wehner

## GABA-B-Rezeptoren

Die Erfindung betrifft Polypeptide, welche die biologische Aktivität von GABA-B-Rezeptoren ausüben, sowie Nukleinsäuren, die für diese Polypeptide codieren und insbesondere deren Verwendung zum Auffinden von Wirkstoffen für den Pflanzenschutz.

Gamma-amino-buttersäure (GABA) ist der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter im Nervensystem von Vertebraten und Invertebraten. Die Rezeptoren für GABA können in 2 Subfamilien aufgeteilt werden, die GABA-A- und GABA-B-Rezeptoren. Unter diesen sind die GABA-A-Rezeptoren Liganden-gesteuerte Ionenkanäle, während die GABA-B-Rezeptoren metabotrope, G-Protein-gekoppelte Rezeptoren sind. GABA-B-Rezeptoren beeinflussen die Freisetzung von verschiedenen Neurotransmittern sowie die Aktivität von Ionenkanälen.

GABA-B-Rezeptoren sind vor allem in Wirbeltieren gut untersucht. Hier sind 2 Subtypen (GABA-B1 und GABA-B2) bekannt, die als Heterodimere funktionell aktiv sind (Jones et al., 1998; Kaupmann et al., 1998; White et al., 1998).

In Insekten ist GABA der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter des zentralen Nervensystems. Dementsprechend lassen sich GABA-Rezeptoren an Präparaten zentraler Ganglien aus Insekten elektrophysiologisch nachweisen. Die GABA-A-Rezeptoren sind außerdem der molekulare Angriffspunkt wichtiger natürlicher und synthetischer Insektizide (Sattelle, 1990).

Die Proteinsequenz einer Anzahl von GABA-A-Rezeptoren von Insekten ist bereits bekannt. So sind z.B. in *Drosophila melanogaster* die Sequenzen von drei verschiedenen Untereinheiten beschrieben (French-Constant et al., 1991; Harvey et al., 1994; Henderson et al., 1993).

Flavinen, Häm-Anteilen, Nukleotiden oder Nukleotid-Derivaten, Lipiden oder Lipid-Derivaten oder Phosphatidylinositol, Cyclisierungen, Disulfidbrückenbildungen, Demethylierungen, Cystin-Bildungen, Formylierungen, gamma-Carboxylierungen, Glycosylierungen, Hydroxylierungen, Iodierungen, Methylierungen, Myristoylierungen, Oxidationen, proteolytische Prozessierungen, Phosphorylierungen, Selenoylierungen und tRNA-vermittelte Additionen von Aminosäuren.

Die erfindungsgemäßen Polypeptide können in der Form "reifer" Proteine oder als Teile größerer Proteine, z.B. als Fusionsproteine, vorliegen. Weiterhin können sie Sezernierungs- oder "Leader"-Sequenzen, Pro-Sequenzen, Sequenzen, die eine einfache Reinigung ermöglichen, wie mehrfache Histidin-Reste, oder zusätzliche stabilisierende Aminosäuren aufweisen.

Die biologische Aktivität der GABA-B-Rezeptoren wird vorzugsweise durch eine Heterodimerisierung der erfindungsgemäßen Polypeptide erreicht. Beispielsweise können die erfindungsgemäßen Polypeptide mit einer Aminosäuresequenz gemäß SEQ ID NO: 2 und SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 2 und SEQ ID NO: 6 oder SEQ ID NO: 4 und SEQ ID NO: 6 durch Dimerisierung eine Rezeptoraktivität erreichen.

Die erfindungsgemäßen Polypeptide müssen nicht vollständige Rezeptoren darstellen, sondern können auch nur Fragmente davon sein, solange sie zumindest noch eine biologische Aktivität der vollständigen Rezeptoren aufweisen. Polypeptide, die im Vergleich zu GABA-B-Rezeptoren, die aus den erfindungsgemäßen Polypeptiden mit einer Aminosäuresequenz gemäß SEQ ID NO: 2 und SEQ ID NO: 4 bestehen, eine um 50 % höhere oder verminderte Aktivität ausüben, werden noch als erfindungsgemäß betrachtet. Dabei müssen die erfindungsgemäßen Polypeptide nicht von GABA-B-Rezeptoren aus *Drosophila melanogaster* ableitbar sein. Als erfindungsgemäß werden auch Polypeptide betrachtet, die GABA-B-Rezeptoren beispielsweise der folgenden Invertebraten entsprechen oder Fragmenten davon, die noch die biologische Aktivität dieser Rezeptoren ausüben können: Insekten, Nematoden, Arthropoden, Mollusken.

Die erfindungsgemäßen Polypeptide können im Vergleich zu der entsprechenden Region natürlich vorkommender GABA-B-Rezeptoren Deletionen oder Aminosäuresubstitutionen aufweisen, solange sie zumindest noch eine biologische Aktivität der vollständigen Rezeptoren ausüben. Konservative Substitutionen sind bevorzugt. Solche konservativen Substitutionen umfassen Variationen, wobei eine Aminosäure durch eine andere Aminosäure aus der folgenden Gruppe ersetzt wird:

1. Kleine aliphatische, nicht-polare oder wenig polare Reste: Ala, Ser, Thr, Pro und Gly;
2. Polare, negativ geladene Reste und deren Amide: Asp, Asn, Glu und Gln;
3. Polare, positiv geladene Reste: His, Arg und Lys;
4. Große aliphatische, nicht-polare Reste: Met, Leu, Ile, Val und Cys; und
5. Aromatische Reste: Phe, Tyr und Trp.

Die folgende Liste zeigt bevorzugte konservative Substitutionen:

Ursprünglicher Rest	Substitution
Ala	Gly, Ser
Arg	Lys
Asn	Gln, His
Asp	Glu
Cys	Ser
Gln	Asn
Glu	Asp
Gly	Ala, Pro
His	Asn, Gln
Ile	Leu, Val
Leu	Ile, Val
Lys	Arg, Gln, Glu

Met	Leu, Tyr, Ile
Phe	Met, Leu, Tyr
Ser	Thr
Thr	Ser
Trp	Tyr
Tyr	Trp, Phe
Val	Ile, Leu

Der Ausdruck "biologische Aktivität eines GABA-B-Rezeptors", wie er hierin verwendet wird, bedeutet Bindung von GABA.

- 5 Bevorzugte Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Polypeptide stellen GABA-B-Rezeptoren von *Drosophila melanogaster* dar, welche die Aminosäuresequenz gemäß SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 oder SEQ ID NO: 6 besitzen.

- 10 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch Nukleinsäuren, die für die erfindungsgemäßen Polypeptide codieren.

- 15 Bei den erfindungsgemäßen Nukleinsäuren handelt es sich insbesondere um einzelsträngige oder doppelsträngige Desoxyribonukleinsäuren (DNA) oder Ribonukleinsäuren (RNA). Bevorzugte Ausführungsformen sind Fragmente genomischer DNA, die Introns enthalten können, und cDNAs.

- 20 Bevorzugte Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Nukleinsäuren stellen cDNAs dar, welche eine Nukleotidsäuresequenz gemäß SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3 oder SEQ ID NO: 5 besitzen.

Nukleinsäuren, welche unter stringenten Bedingungen an die Sequenzen gemäß SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3 oder SEQ ID NO: 5 hybridisieren, sind ebenfalls von der vorliegenden Erfindung umfasst.

Der Ausdruck "hybridisieren", wie er hierin verwendet wird, beschreibt den Vorgang, bei welchem ein einzelsträngiges Nukleinsäuremolekül mit einem komplementären Strang eine Basenpaarung eingeht. Auf diese Weise können ausgehend von der hierin offenbarten Sequenzinformation beispielsweise DNA-Fragmente aus anderen Insekten als *Drosophila melanogaster* isoliert werden, welche für Polypeptide mit der biologischen Aktivität von GABA-B-Rezeptoren codieren.

Bevorzugte Hybridisierungsbedingungen sind nachstehend angegeben:

Hybridisierungslösung: 6X SSC / 0 % Formamid, bevorzugte Hybridisierungslösung: 6X SSC / 25 % Formamid

Hybridisierungstemperatur: 34°C, bevorzugte Hybridisierungstemperatur: 42°C

1. Waschschrift: 2X SSC bei 40°C,  
2. Waschschrift: 2X SSC bei 45°C; bevorzugter 2. Waschschrift: 0,6X SSC bei 55°C; besonders bevorzugter 2. Waschschrift: 0,3X SSC bei 65°C.

Weiterhin sind von der vorliegenden Erfindung Nukleinsäuren umfasst, die eine zumindest 70 %ige Identität, vorzugsweise 80 %ige Identität, besonders bevorzugt 90 %ige Identität, ganz besonders bevorzugt 95 %ige Identität, mit einer Sequenz gemäß SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3 oder SEQ ID NO: 5 über eine Länge von wenigstens 20, vorzugsweise wenigstens 25, besonders bevorzugt wenigstens 30 fortlaufenden Aminosäuren und ganz besonders bevorzugt über deren Gesamtlängen aufweisen.

Der Grad der Identität der Nukleinsäuresequenzen wird vorzugsweise bestimmt mit Hilfe des Programms GAP aus dem Programmpaket GCG, Version 9.1 unter Standardeinstellungen.

Die Sequenzen gemäß Genbank-Zugangsnummern (Acc No.) AC002502, AF145639 und AC004420 sind durch Bezugnahme Bestandteil der vorliegenden Beschreibung.

5 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind weiterhin DNA-Konstrukte, die eine erfindungsgemäße Nukleinsäure und einen heterologen Promotor umfassen.

10 Der Ausdruck "heterologer Promotor", wie er hierin verwendet wird, bezieht sich auf einen Promotor, der andere Eigenschaften als derjenige Promotor aufweist, der im Ursprungsorganismus die Expression des betreffenden Gens kontrolliert. Der Ausdruck "Promotor", wie er hierin verwendet wird, bezieht sich allgemein auf Expressionskontrollsequenzen.

15 Die Auswahl von heterologen Promotoren ist davon abhängig, ob zur Expression pro- oder eukaryotische Zellen oder zellfreie Systeme verwendet werden. Beispiele für heterologe Promotoren sind der frühe oder späte Promotor des SV40, des Adenovirus oder des Cytomegalovirus, das lac-System, das trp-System, die Haupt-Operator- und Promotorregionen des Phagen lambda, die Kontrollregionen des fd-Hüllproteins, der Promotor der 3-Phosphoglyceratkinase, der Promotor der Sauren Phosphatase und der Promotor des  $\alpha$ -Mating-Faktors der Hefe.

20 Gegenstand der Erfindung sind weiterhin Vektoren, die eine erfindungsgemäße Nukleinsäure bzw. ein erfindungsgemäßes DNA-Konstrukt enthalten. Als Vektoren können alle in molekularbiologischen Laboratorien verwendete Plasmide, Phasmide, Cosmide, YACs oder künstliche Chromosomen verwendet werden.

25 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch Wirtszellen, die eine erfindungsgemäße Nukleinsäure, ein erfindungsgemäßes DNA-Konstrukt oder einen erfindungsgemäßen Vektor enthalten.

30 Der Ausdruck "Wirtszelle", wie er hierin verwendet wird, bezieht sich auf Zellen, die natürlicherweise die erfindungsgemäßen Nukleinsäuren nicht enthalten.

Als Wirtszellen eignen sich sowohl prokaryotische Zellen, wie Bakterien der Gattungen Bacillus, Pseudomonas, Streptomyces, Streptococcus, Staphylococcus, vorzugsweise E. coli, als auch eukaryotische Zellen, wie Hefen, Säuger-,  
5 Amphibien-, Insekten- oder Pflanzenzellen. Bevorzugte eukaryotische Wirtszellen sind HEK-293-, Schneider S2-, Spodoptera Sf9-, Kc-, CHO-, COS1-, COS7-, HeLa-, C127-, 3T3- oder BHK-Zellen und insbesondere Xenopus-Oocyten.

Weiterhin sind Antikörper Gegenstand der Erfindung, die spezifisch an die vor-  
10 stehend genannten Polypeptide bzw. Rezeptoren binden. Die Herstellung solcher Antikörper erfolgt auf die übliche Weise. Beispielsweise können solche Antikörper produziert werden durch die Injektion eines substantiell immunkompetenten Wirts mit einer für die Antikörperproduktion effektiven Menge eines erfindungsgemäßen Polypeptids oder eines Fragments davon und durch nachfolgende Gewinnung dieses  
15 Antikörpers. Weiterhin läßt sich in an sich bekannter Weise eine immortalisierte Zelllinie erhalten, die monoklonale Antikörper produziert. Die Antikörper können gegebenenfalls mit einem Nachweisreagenz markiert sein. Bevorzugte Beispiele für ein solches Nachweis-Reagenz sind Enzyme, radioaktiv markierte Elemente, fluores-  
20 zierende Chemikalien oder Biotin. Anstelle des vollständigen Antikörpers können auch Fragmente eingesetzt werden, die die gewünschten spezifischen Bindungs-  
eigenschaften besitzen. Daher erstreckt sich der Ausdruck "Antikörper", wie er hierin verwendet wird, auch auf Teile vollständiger Antikörper, wie Fa-, F(ab')<sub>2</sub>- oder Fv-Fragmente, welche noch die Fähigkeit besitzen, an die Epitope der erfindungs-  
gemäßen Polypeptide zu binden.

25 Die erfindungsgemäßen Nukleinsäuren können insbesondere zur Herstellung transgener Invertebraten verwendet werden. Diese können in Testsysteme eingesetzt werden, die auf einer vom Wildtyp abweichenden Expression der erfindungsgemäßen Polypeptide basieren. Ferner kann man auf der Grundlage der hierin offenbarten Informa-  
30 tionen transgene Invertebraten herstellen, bei denen durch die Modifikation anderer



**Beispiele:**

**Beispiel 1**

5

Isolierung der beschriebenen Polynukleotidsequenzen

10

Die Manipulation von Polynukleotiden erfolgte nach Standardmethoden der rekombinanten DNA-Technologie (Sambrook et al., 1989). Die bioinformatische Bearbeitung von Nukleotid- und Proteinsequenzen erfolgten mit dem Programmpaket GCG Version 9.1 (GCG Genetics Computer Group, Inc., Madison Wisconsin, USA).

**Beispiel 2**

15

**Generierung der Expressionskonstrukte**

20

Mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) wurden die Sequenzbereiche der SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3 und SEQ ID NO: 5 amplifiziert und in den Vektor pcDNA3.1/Neo (Invitrogen, Groningen) einkloniert.

**Heterologe Expression**

25

Die funktionelle Expression der GABA-B-Rezeptoren aus Insekten erfolgte in Xenopus-Oocyten. Dazu wurden G-Protein aktivierbare Kalium-Kanäle (GIRK1 und GIRK4) koexprimiert, um die Aktivierung der GABA-B-Rezeptoren zu messen (White et al., 1998).

**Oocyten-Messungen**

30

1. Präparation der Oocyten

Die Oocyten stammen von einem adulten weiblichen *Xenopus laevis*-Frosch (Firma Horst Kähler, Hamburg, Deutschland). Die Frösche wurden in großen Tanks mit zirkulierendem Wasser bei einer Wassertemperatur von 20 - 24°C gehalten. Teile des Frosch-Ovars wurden unter vollständiger Anaesthesie durch einen kleinen Schnitt im Abdomen (ca. 1cm) entnommen. Anschließend wurde das Ovar unter ständigem Schütteln für ca. 140min in 25ml Kollagenase (Typ I, C-0130, SIGMA-ALDRICH CHEMIE GmbH, Deisenhofen, Deutschland; 355U/ml, angesetzt in Barth's Lösung ohne Calcium in mM: NaCl 88, KCl 1, MgSO<sub>4</sub> 0.82, NaHCO<sub>3</sub> 2.4, Tris/HCl 5, pH7.4) behandelt. Die Oocyten wurden dann mit Barth's Lösung ohne Calcium gewaschen. Nur Oocyten im Reifestadium V (Dumont, 1972) wurden für die weitere Behandlung ausgewählt und in Mikrotiterplatten (Nunc MicroWell™ Platten, Kat. Nr. 245128 + 263339 (Deckel), Nunc GmbH & Co. KG, Wiesbaden, Deutschland), gefüllt mit Barth's-Lösung (in mM: NaCl 88, KCl 1, MgSO<sub>4</sub> 0.82, Ca(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 0.33, CaCl<sub>2</sub> 0.41, NaHCO<sub>3</sub> 2.4, Tris/HCl 5, pH7.4) sowie Gentamicin (Gentamicin Sulfate, G-3632, SIGMA-ALDRICH CHEMIE GmbH, Deisenhofen, Deutschland; 100U/ml), überführt. Die Oocyten wurden dann bei 19.2°C in einem Kühl-Brutschrank (Typ KB 53, WTB Binder Labortechnik GmbH, Tuttlingen, Deutschland) aufbewahrt.

## 2. Injektion der Oocyten

Injektionselektroden, mit einem Durchmesser von 10 - 15µm, wurden mit einem Pipetten-Puller (Typ L/M-3P-A, List-electronic, Darmstadt-Eberstadt, Deutschland) hergestellt. Vor der Injektion wurden Aliquots mit der D-GABA<sub>B</sub>-DNA bzw. GIRK1/4-DNA aufgetaut und mit Wasser auf eine Endkonzentration von 10ng/µl verdünnt. Die DNA-Proben wurden mit 3200g für 120s zentrifugiert (Typ Biofuge 13, Heraeus Instruments GmbH, Hanau, Deutschland). Anschließend wurde ein ausgezogener PE-Schlauch als Transferschlauch benutzt, um die Pipetten von hinten zu befüllen. Die Injektionselektroden wurden an einer X,Y,Z-Verfahreinheit (Bearbeitungszentrum EP1090, isel-automation, Eiterfeld, Deutschland) befestigt. Mit Hilfe eines Macintosh Computer wurde die Oocyten in den Vertiefungen der

Mikrotiterplatten angefahren und durch kurze Druckapplikation (0.5-3.0bar, 3-6s) ca. 50nl der DNA-Lösung in die Oocyte injiziert.

### 3. Elektrophysiologische Messungen

5 Für die elektrophysiologischen Messungen wurde eine Zwei-Elektroden-Spannungsklemme mit einem TURBO TEC-10CD (npi electronic GmbH, Tamm, Deutschland) Verstärker durchgeführt. Die hierfür notwendigen Mikropipetten wurden aus Aluminiumsilikatglas (Kapillarrohr, Art.-Nr. 14 630 29, l=100mm, Øa=1,60mm, Øi=1,22mm, Hilgenberg GmbH, Malsfeld, Deutschland) in zwei  
10 Zügen gezogen (Hamill et al., 1981). Strom- und Spannungselektroden hatten einen Durchmesser von 1 - 3µm und wurden mit 1.5M KCl und 1.5M Kaliumacetat gefüllt. Die Pipetten hatten einen kapazitiven Widerstand von 0.2 - 0.5 MW. Für die elektrophysiologischen Messungen wurden die Oocyten in eine kleine Kammer überführt, die kontinuierlich mit normaler Rindland-Lösung (in mM: KCl 90, MgCl<sub>2</sub>  
15 3, HEPES 5, pH 7.2) gespült wurde. Für eine Substanzapplikation wurde die Perfusionslösung durch eine Substanzlösung mit gleicher Zusammensetzung und zusätzlich der gewünschten Substanzkonzentration ausgetauscht. Bei einem Klemmpotential von -60mV wurde die erfolgreiche Expression der D-GABA<sub>B</sub>-DNA nach einer Woche überprüft. Nicht reagierende Oocyten wurden verworfen. Alle  
20 weiteren wurden für die Substanztestung verwendet. Die Daten wurden mittels eines YT-Schreibers (YT- Schreiber, Model BD 111, Kipp & Zonen Delft BV, AM Delft, Niederlande) dokumentiert. Wenn Testsubstanzen in Konzentrationsreihen untersucht wurden, sind diese Messungen an mindestens zwei verschiedenen Oocyten und an mindestens fünf verschiedenen Konzentrationen durchgeführt  
25 worden. Die Substanzen sind direkt und ohne Vorinkubation in Gegenwart von Glutamat (Gamma-Amino-N-butyric acid, A2129, SIGMA-ALDRICH CHEMIE GmbH, Deisenhofen, Deutschland) auf ihren Antagonismus geprüft worden. Die einzelnen Werte wurden in Origin (Auswertesoftware Microcal Origin, Microcal Software, Inc., Northampton, MA 01060-4410 USA (Additive GmbH,

Friedrichsdorf/Ts, Deutschland) eingegeben. Mittelwerte, Standardabweichung,  $IC_{50}$ -Werte und  $IC_{50}$ -Kurven wurden mit Origin berechnet. Diese Messungen wurden mindestens zweimal durchgeführt.

5     Literatur:

Conklin et al. (1993) Substitution of three amino acids switches receptor specificity of Gq alpha to that of Gi alpha. Nature 20;363(6426):274-6

10

Devereux et al. (1984), Nucleic Acids Research 12, 387

Dumont, J.N. (1972) Oogenesis in *Xenopus laevis* (Daudin). 1. Stages of oocyte development in laboratory maintained animals. J. Morphol. 136: 153-180

15

French-Constant, R.H. et al. (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.88, 7209-7213

Hamill, O.P., Marty, A., Neher, E., Sakmann, B. Sigworth, F.J. (1981) Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches. Pfügers Arch. 391: 85-100

20

Harvey, R.J. et al. (1994) Sequence of a Drosophila ligand-gated ion-channel polypeptide with an unusual amino-terminal extracellular domain J. Neurochem. 62, 2480-2483

25

Hay et al. (1997), P element insertion-dependent gene activation in the Drosophila eye, Proceedings of The National Academy of Sciences of The United States of America 94 (10), 5195-5200

Henderson, J.E. et al. (1993) Characterization of a putative gamma-aminobutyric acid (GABA) receptor beta subunit gene from *Drosophila melanogaster*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 193, 474-482

5 Jones KA et al. (1998) GABA(B) receptors function as a heteromeric assembly of the subunits GABA(B)R1 and GABA(B)R2, *Nature* 396:674-9

Kaupmann K et al. (1998) GABA(B)-receptor subtypes assemble into functional heteromeric complexes, *Nature* 396, 683-7

10

Plasterk (1996), The Tc1/mariner transposon family, *Transposable Elements/Current Topics in Microbiology and Immunology* 204, 125-143

15

Sambrook et al. (1989), *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, 2nd ed. Cold Spring Harbour Press

Sattelle DB (1990) GABA Receptors of Insects, *Advances in Insect Physiology* 22, 1-113

20

Stables et al. (1997) A Bioluminescent Assay for Agonist Activity at Potentially Any G-protein coupled Receptor, *Analytical Biochemistry* 252, 115-126

25

Stratowa C et al. (1995) Use of a luciferase reporter system for characterizing G-protein-linked receptors, *Current Opinion in Biotechnology* 6, 574-581

White JH et al. (1998) Heterodimerization is required for the formation of a functional GABA(B) receptor, *Nature* 396, 679-82

**Patentansprüche**

1. Polypeptid, welches die Funktion eines GABA-B-Rezeptors ausübt und eine Aminosäuresequenz umfasst, die eine zumindest 70%ige Identität mit einer Sequenz gemäß SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 oder SEQ ID NO: 6 aufweist.
2. Polypeptid gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Aminosäuresequenz einer Sequenz gemäß SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 oder SEQ ID NO: 6 entspricht.
3. Nukleinsäure umfassend eine Nukleotidsequenz, die für ein Polypeptid gemäß Anspruch 1 codiert
4. Nukleinsäure gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um einzelsträngige oder doppelsträngige DNA oder RNA handelt.
5. Nukleinsäure gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um Fragmente genomischer DNA oder cDNA handelt.
6. Nukleinsäure gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Nukleotidsequenz einer Sequenz gemäß SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3 oder SEQ ID NO: 5 entspricht.
7. Nukleinsäure gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass sie unter stringenten Bedingungen an die Sequenzen gemäß SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3 oder SEQ ID NO: 5 hybridisiert.
8. DNA-Konstrukt umfassend eine Nukleinsäure gemäß einem der Ansprüche 3 bis 7 und einen heterologen Promotor.

9. Vektor umfassend eine Nukleinsäure gemäß einem der Ansprüche 3 bis 7 oder ein DNA-Konstrukt gemäß Anspruch 8.
- 5 10. Vektor gemäß nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Nukleinsäure funktionell mit regulatorischen Sequenzen verknüpft ist, die die Expression der Nukleinsäure in pro- oder eukaryotischen Zellen gewährleisten.
- 10 11. Wirtszelle enthaltend eine Nukleinsäure gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, ein DNA-Konstrukt gemäß Anspruch 8 oder einen Vektor gemäß Anspruch 9 oder 10.
12. Wirtszelle gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um eine prokaryotische Zelle, insbesondere um E. coli, handelt.
- 15 13. Wirtszelle gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um eine eukaryotische Zelle, insbesondere um eine Säuger- oder Insektenzelle, handelt.
- 20 14. Antikörper, welcher spezifisch an ein Polypeptid gemäß Anspruch 1 bindet.
15. Transgener Invertebrat enthaltend eine Nukleinsäure gemäß einem der Ansprüche 3 bis 7.
- 25 16. Transgener Invertebrat nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um Drosophila melanogaster oder Caenorhabditis elegans handelt.
17. Transgene Nachkommen eines Invertebraten gemäß Anspruch 15 oder 16.
18. Verfahren zum Herstellen eines Polypeptids gemäß Anspruch 1, umfassend
- 30

- 5
- (a) das Kultivieren einer Wirtszelle gemäß einem der Ansprüche 11 bis 13 unter Bedingungen, die die Expression der Nukleinsäure gemäß einem der Ansprüche 3 bis 7 gewährleisten, oder
- (b) das Exprimieren einer Nukleinsäure gemäß einem der Ansprüche 3 bis 7 in einem *in vitro*-System, und
- (c) die Gewinnung des Polypeptids aus der Zelle, dem Kulturmedium oder dem *in vitro*-System.
- 10
19. Verfahren zum Herstellen einer Nukleinsäure gemäß einem der Ansprüche 3 bis 7, umfassend die folgenden Schritte:
- 15
- (a) Vollständige chemische Synthese auf an sich bekannte Weise, oder
- (b) chemische Synthese von Oligonukleotiden, Markieren der Oligonukleotide, Hybridisieren der Oligonukleotide an DNA einer genomischen oder cDNA-Bank, die ausgehend von genomischer DNA bzw. mRNA aus Insektenzellen hergestellt wurde, Selektieren von positiven Klonen und Isolieren der hybridisierenden DNA aus positiven Klonen, oder
- 20
- (c) chemische Synthese von Oligonukleotiden und Amplifizierung der Ziel-DNA mittels PCR.
- 25
20. Verfahren zum Herstellen eines transgenen Invertebraten gemäß Anspruch 15 oder 16, umfassend das Einbringen einer Nukleinsäure gemäß einem der Ansprüche 3 bis 7 oder eines Vektors gemäß Anspruch 9 oder 10.



21. Verfahren zum Auffinden neuer Wirkstoffe für den Pflanzenschutz, insbesondere von Verbindungen, welche die Eigenschaften von Polypeptiden gemäß Anspruch 1 verändern, umfassend die folgenden Schritte:

- 5
- (a) Bereitstellen einer Wirtszelle gemäß einem der Ansprüche 11 bis 13,
- (b) Kultivieren der Wirtszelle in der Gegenwart einer chemischen Verbindung oder einer Probe, welche eine Vielzahl von chemischen Verbindungen umfasst, und
- 10
- (c) Detektieren veränderter Eigenschaften.

22. Verfahren zum Auffinden einer chemischen Verbindung, die an ein Polypeptid gemäß Anspruch 1 bindet, umfassend die folgenden Schritte:

- 15
- (a) Inkontaktbringen eines Polypeptids gemäß Anspruch 1 oder einer Wirtszelle gemäß einem der Ansprüche 11 bis 13 mit einer chemischen Verbindung oder einem Gemisch von chemischen Verbindungen unter Bedingungen, die die Interaktion einer chemischen Verbindung mit dem Polypeptid erlauben, und
- 20
- (b) Bestimmen der chemischen Verbindung, die spezifisch an das Polypeptid bindet.

25

23. Verfahren zum Auffinden einer chemischen Verbindung, die die Expression eines Polypeptids gemäß Anspruch 1 verändert, umfassend die folgenden Schritte:

- (a) Inkontaktbringen einer Wirtszelle gemäß einem der Ansprüche 11 bis 13 oder eines transgenen Invertebraten gemäß Anspruch 15 oder 16
- 30

mit einer chemischen Verbindung oder einem Gemisch von chemischen Verbindungen,

5

(b) Bestimmen der Konzentration des Polypeptids gemäß Anspruch 1, und

(c) Bestimmen der chemischen Verbindung, die die Expression des Polypeptids spezifisch beeinflusst.

10

24. Verwendung eines Polypeptids gemäß Anspruch 1, einer Nukleinsäure gemäß einem der Ansprüche 3 bis 7, eines Vektors gemäß Anspruch 9 oder 10, einer Wirtszelle gemäß einem der Ansprüche 11 bis 13, eines Antikörpers gemäß Anspruch 14 oder eines transgenen Invertebraten gemäß Anspruch 15 oder 16 zum Auffinden neuer Wirkstoffe für den Pflanzenschutz oder zum Auffinden von Genen, die für Polypeptide codieren, welche am Aufbau von funktionell ähnlichen GABA-B-Rezeptoren in Insekten beteiligt sind.

15

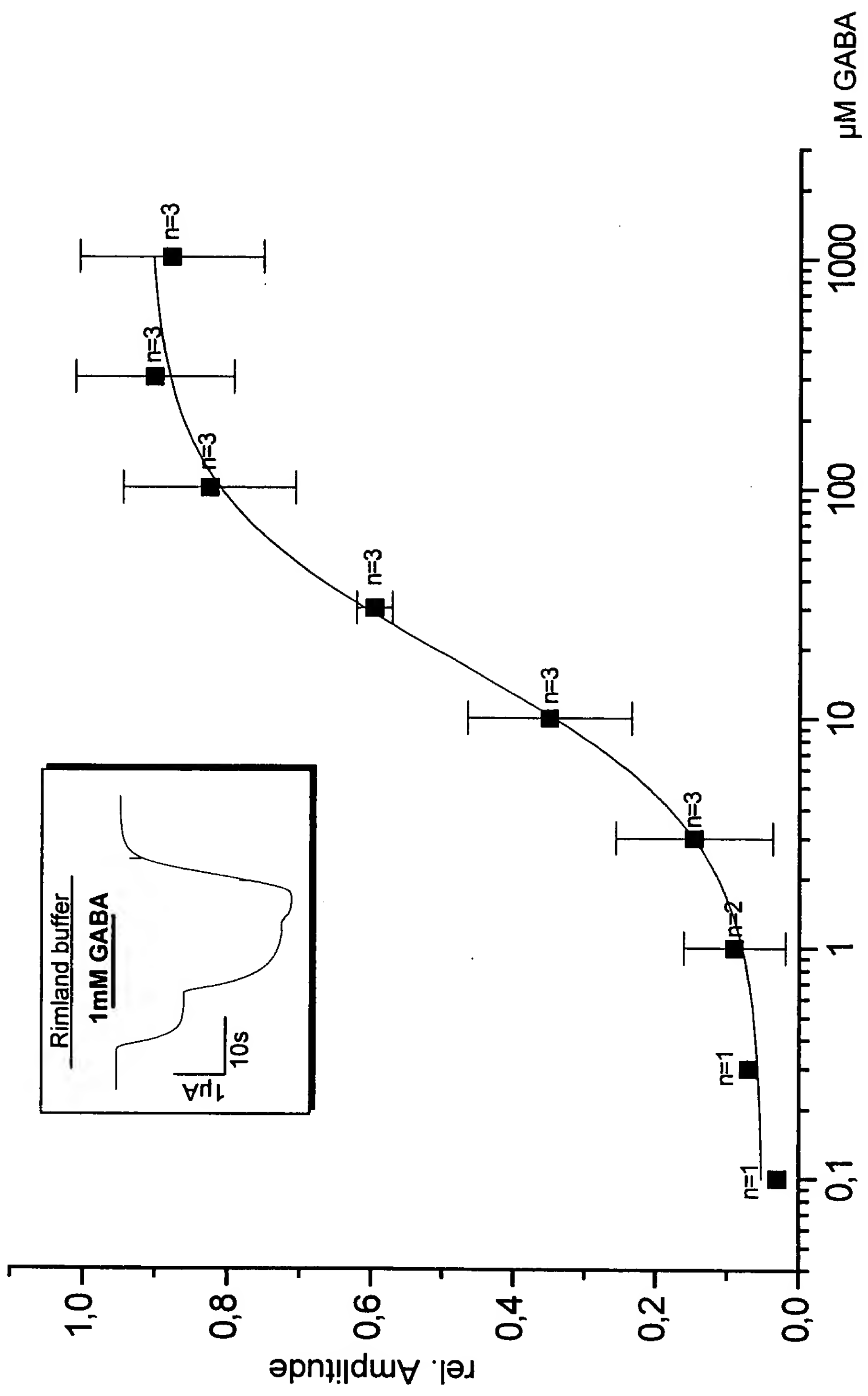
25. Verwendung eines Modulators eines Polypeptids gemäß Anspruch 1 als Insektizid.

20

GABA-B-Rezeptoren

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die Erfindung betrifft Polypeptide, welche die biologische Aktivität von GABA-B-Rezeptoren ausüben, sowie Nukleinsäuren, die für diese Polypeptide codieren und insbesondere deren Verwendung zum Auffinden von Wirkstoffen für den Pflanzenschutz.



SEQUENZPROTOKOLL

<110> Bayer Aktiengesellschaft

<120> GABA-B-Rezeptoren

<130> Le A 34 074

<140>

<141>

<160> 6

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 2523

<212> DNA

<213> Drosophila melanogaster

<220>

<221> CDS

<222> (1) .. (2520)

<400> 1

atg cgc aaa gat atg aca agt gat ggt gct gtt acg ttt tgg ata ttt 48

Met Arg Lys Asp Met Thr Ser Asp Gly Ala Val Thr Phe Trp Ile Phe

1

5

10

15

ttg ctt tgt tta atc gcc tcg ccg cac ctg caa ggg ggc gtg gcc ggg 96

Leu Leu Cys Leu Ile Ala Ser Pro His Leu Gln Gly Gly Val Ala Gly  
20 25 30

agg ccc gat gaa ctg cac atc ggc ggc atc ttt ccg ata gcc ggc aaa 144

Arg Pro Asp Glu Leu His Ile Gly Gly Ile Phe Pro Ile Ala Gly Lys  
35 40 45

gga gga tgg cag ggc ggc cag gcg tgt atg cct gcc aca aga ctg gcg 192

Gly Gly Trp Gln Gly Gly Gln Ala Cys Met Pro Ala Thr Arg Leu Ala  
50 55 60

ttg gat gat gtc aac aag cag ccg aat ctg ctg ccg ggc ttc aag ctc 240

Leu Asp Asp Val Asn Lys Gln Pro Asn Leu Leu Pro Gly Phe Lys Leu  
65 70 75 80

atc ctg cac agc aac gac agc gag tgt gag ccc ggt ttg ggc gcc agc 288

Ile Leu His Ser Asn Asp Ser Glu Cys Glu Pro Gly Leu Gly Ala Ser  
85 90 95

gtg atg tac aat ctg ctc tat aat aaa ccg caa aag ctg atg ctg ttg 336

Val Met Tyr Asn Leu Leu Tyr Asn Lys Pro Gln Lys Leu Met Leu Leu  
100 105 110

gca gga tgc agc acg gtc tgc acc act gta gcc gag gct gcc aaa atg 384

Ala Gly Cys Ser Thr Val Cys Thr Thr Val Ala Glu Ala Ala Lys Met  
115 120 125

tgg aat cta att gtg ctc tgc tac ggg gcc tcg agt ccg gct ctt tcg 432

Trp Asn Leu Ile Val Leu Cys Tyr Gly Ala Ser Ser Pro Ala Leu Ser  
130 135 140

gat cgc aaa cga ttc ccc act cta ttc cgc acc cat cca tcg gcc acg 480

Asp Arg Lys Arg Phe Pro Thr Leu Phe Arg Thr His Pro Ser Ala Thr

145 150 155 160

gtg cac aat cca acg cgc atc aag ctg atg aag aaa ttc ggc tgg tcc 528

Val His Asn Pro Thr Arg Ile Lys Leu Met Lys Lys Phe Gly Trp Ser

165 170 175

cgg gtg gcc att ctg cag cag gcg gag gag gtc ttt ata tcg acc gta 576

Arg Val Ala Ile Leu Gln Gln Ala Glu Glu Val Phe Ile Ser Thr Val

180 185 190

gag gat ctc gag aat cga tgc atg gag gct ggc gtt gaa atc gta act 624

Glu Asp Leu Glu Asn Arg Cys Met Glu Ala Gly Val Glu Ile Val Thr

195 200 205

aga caa tca ttt cta tcc gat cca aca gac gcc gtg cgc aat ttg cga 672

Arg Gln Ser Phe Leu Ser Asp Pro Thr Asp Ala Val Arg Asn Leu Arg

210 215 220

cgc cag gat gca cgc atc att gtg gga ctc ttc tat gtg gtg gcc gcc 720

Arg Gln Asp Ala Arg Ile Ile Val Gly Leu Phe Tyr Val Val Ala Ala

225 230 235 240

agg agg gtg ctc tgc gaa atg tac aaa cag cag cta tat ggc cga gct 768

Arg Arg Val Leu Cys Glu Met Tyr Lys Gln Gln Leu Tyr Gly Arg Ala

245 250 255

cat gtg tgg ttc ttt att ggc tgg tac gag gac aac tgg tac gag gtg 816

His Val Trp Phe Phe Ile Gly Trp Tyr Glu Asp Asn Trp Tyr Glu Val  
 260 265 270

aat ctg aaa gca gag ggc atc acc tgc act gtt gaa cag atg cga ata 864  
 Asn Leu Lys Ala Glu Gly Ile Thr Cys Thr Val Glu Gln Met Arg Ile  
 275 280 285

gct gcc gaa gga cat ctg aca acg gaa gcg ctc atg tgg aat cag aac 912  
 Ala Ala Glu Gly His Leu Thr Thr Glu Ala Leu Met Trp Asn Gln Asn  
 290 295 300

aat cag aca act ata tcc gga atg act gca gag gaa ttt cga cat cga 960  
 Asn Gln Thr Thr Ile Ser Gly Met Thr Ala Glu Glu Phe Arg His Arg  
 305 310 315 320

ctg aat cag gcg cta atc gag gag ggt tac gac att aac cac gat cgc 1008  
 Leu Asn Gln Ala Leu Ile Glu Glu Gly Tyr Asp Ile Asn His Asp Arg  
 325 330 335

tat ccg gag gga tat cag gag gcg cca ctc gcc tac gat gca gtg tgg 1056  
 Tyr Pro Glu Gly Tyr Gln Glu Ala Pro Leu Ala Tyr Asp Ala Val Trp  
 340 345 350

agt gtg gct ttg gct ttc aac aag acc atg gaa cga ttg aca acc ggg 1104  
 Ser Val Ala Leu Ala Phe Asn Lys Thr Met Glu Arg Leu Thr Thr Gly  
 355 360 365

aag aaa tct ctg agg gat ttt acc tat acg gac aag gag att gcc gat 1152  
 Lys Lys Ser Leu Arg Asp Phe Thr Tyr Thr Asp Lys Glu Ile Ala Asp  
 370 375 380



gaa atc tac gct gcc atg aac tcc aca caa ttt ctg ggt gta tcg ggt 1200

Glu Ile Tyr Ala Ala Met Asn Ser Thr Gln Phe Leu Gly Val Ser Gly

385 390 395 400

gtg gtg gca ttc agt tct cag ggc gat cgt att gct ctt aca cag atc 1248

Val Val Ala Phe Ser Ser Gln Gly Asp Arg Ile Ala Leu Thr Gln Ile

405 410 415

gaa cag atg ata gac ggc aag tac gag aag ttg ggt tac tac gat act 1296

Glu Gln Met Ile Asp Gly Lys Tyr Glu Lys Leu Gly Tyr Tyr Asp Thr

420 425 430

cag ttg gat aac cta tcc tgg ttg aat act gaa cag tgg att ggt ggc 1344

Gln Leu Asp Asn Leu Ser Trp Leu Asn Thr Glu Gln Trp Ile Gly Gly

435 440 445

aag gtt cct caa gat cgc aca att gtc acc cat gtt cta cgc acc gtg 1392

Lys Val Pro Gln Asp Arg Thr Ile Val Thr His Val Leu Arg Thr Val

450 455 460

tcc ttg cca tta ttt gtg tgc atg tgc aca ata tcc agt tgt ggc ata 1440

Ser Leu Pro Leu Phe Val Cys Met Cys Thr Ile Ser Ser Cys Gly Ile

465 470 475 480

ttc gtt gcc ttc gcc ttg atc atc ttt aat ata tgg aat aag cat aga 1488

Phe Val Ala Phe Ala Leu Ile Ile Phe Asn Ile Trp Asn Lys His Arg

485 490 495

aga gta ata caa tcc tcg cat ccc gtt tgc aat acg atc atg tta ttt 1536

Arg Val Ile Gln Ser Ser His Pro Val Cys Asn Thr Ile Met Leu Phe

500

505

510

ggt gtc atc atc tgt cta ata tct gtc atc tta ctg ggc atc gac gga 1584

Gly Val Ile Ile Cys Leu Ile Ser Val Ile Leu Leu Gly Ile Asp Gly

515

520

525

cgc ttt gtc agc ccc gag gaa tat cca aag ata tgt caa gcg cgg gct 1632

Arg Phe Val Ser Pro Glu Glu Tyr Pro Lys Ile Cys Gln Ala Arg Ala

530

535

540

tgg tta cta tcc acc ggt ttt aca cta gca tac ggt gct atg ttc agc 1680

Trp Leu Leu Ser Thr Gly Phe Thr Leu Ala Tyr Gly Ala Met Phe Ser

545

550

555

560

aag gtc tgg cgt gtg cat cgt ttt aca aca aaa gca aaa act gac cca 1728

Lys Val Trp Arg Val His Arg Phe Thr Thr Lys Ala Lys Thr Asp Pro

565

570

575

aag aaa aaa gtg gaa cct tgg aag cta tac acc atg gtt tcg ggg cta 1776

Lys Lys Lys Val Glu Pro Trp Lys Leu Tyr Thr Met Val Ser Gly Leu

580

585

590

tta tca ata gat tta gtg ata tta ctc tca tgg cag atc ttt gat ccg 1824

Leu Ser Ile Asp Leu Val Ile Leu Leu Ser Trp Gln Ile Phe Asp Pro

595

600

605

ctg cag cgt tat ctc gaa aca ttc cca ctc gaa gat cca gta tct act 1872

Leu Gln Arg Tyr Leu Glu Thr Phe Pro Leu Glu Asp Pro Val Ser Thr

610

615

620

act gat gat att aaa ata cgt cca gag ctt gag cat tgt gaa agt caa 1920

Thr Asp Asp Ile Lys Ile Arg Pro Glu Leu Glu His Cys Glu Ser Gln

625 630 635 640

cgc aac tcc atg tgg ttg ggt ctt gta tac ggc ttc aag ggg cta atc 1968

Arg Asn Ser Met Trp Leu Gly Leu Val Tyr Gly Phe Lys Gly Leu Ile

645 650 655

ctg gtg ttt ggc ctc ttt ttg gcg tac gag acg cgc tcc att aaa gtg 2016

Leu Val Phe Gly Leu Phe Leu Ala Tyr Glu Thr Arg Ser Ile Lys Val

660 665 670

aaa cag atc aac gat tcg cgt tat gtg ggc atg agc atc tat aac gtg 2064

Lys Gln Ile Asn Asp Ser Arg Tyr Val Gly Met Ser Ile Tyr Asn Val

675 680 685

gtc gtc ctt tgc ctg ata aca gct ccg gtg ggc atg gtc att gca tcg 2112

Val Val Leu Cys Leu Ile Thr Ala Pro Val Gly Met Val Ile Ala Ser

690 695 700

caa cag gac gcg tcc ttt gcc ttc gtt gct cta gct gtg ata ttc tgt 2160

Gln Gln Asp Ala Ser Phe Ala Phe Val Ala Leu Ala Val Ile Phe Cys

705 710 715 720

tgt ttc cta agc atg ctg ctg ata ttt gtg cca aag gtc att gag gtt 2208

Cys Phe Leu Ser Met Leu Leu Ile Phe Val Pro Lys Val Ile Glu Val

725 730 735

ata cgt cat ccc aag gat aag gcc gaa tcg aaa tac aat ccc gat tca 2256

Ile Arg His Pro Lys Asp Lys Ala Glu Ser Lys Tyr Asn Pro Asp Ser

740

745

750

gcc ata tcg aaa gag gac gaa gaa cgc tat cag aaa ctt gtt acc gaa 2304

Ala Ile Ser Lys Glu Asp Glu Glu Arg Tyr Gln Lys Leu Val Thr Glu

755

760

765

aac gag caa ttg caa cga tta ata aca cag aag gag gaa aag att cga 2352

Asn Glu Gln Leu Gln Arg Leu Ile Thr Gln Lys Glu Glu Lys Ile Arg

770

775

780

gtc ctg cga cag cgt ctg gtg gag cgg ggc gac gcc aag ggc aca gaa 2400

Val Leu Arg Gln Arg Leu Val Glu Arg Gly Asp Ala Lys Gly Thr Glu

785

790

795

800

ctg aat ggt gca aca ggt gtc gcc tcc gcc gcc gtt gca aca act tcg 2448

Leu Asn Gly Ala Thr Gly Val Ala Ser Ala Ala Val Ala Thr Thr Ser

805

810

815

cag ccc gct tcc ctc atc aac tca tca gca cat gcc acg ccc gca gcc 2496

Gln Pro Ala Ser Leu Ile Asn Ser Ser Ala His Ala Thr Pro Ala Ala

820

825

830

aca ctc gca atc aca caa ggt gag tag

2523

Thr Leu Ala Ile Thr Gln Gly Glu

835

840

<210> 2

<211> 840

<212> PRT

<213> Drosophila melanogaster

<400> 2

Met Arg Lys Asp Met Thr Ser Asp Gly Ala Val Thr Phe Trp Ile Phe  
1 5 10 15

Leu Leu Cys Leu Ile Ala Ser Pro His Leu Gln Gly Gly Val Ala Gly  
20 25 30

Arg Pro Asp Glu Leu His Ile Gly Gly Ile Phe Pro Ile Ala Gly Lys  
35 40 45

Gly Gly Trp Gln Gly Gly Gln Ala Cys Met Pro Ala Thr Arg Leu Ala  
50 55 60

Leu Asp Asp Val Asn Lys Gln Pro Asn Leu Leu Pro Gly Phe Lys Leu  
65 70 75 80

Ile Leu His Ser Asn Asp Ser Glu Cys Glu Pro Gly Leu Gly Ala Ser  
85 90 95

Val Met Tyr Asn Leu Leu Tyr Asn Lys Pro Gln Lys Leu Met Leu Leu  
100 105 110

Ala Gly Cys Ser Thr Val Cys Thr Thr Val Ala Glu Ala Ala Lys Met  
115 120 125

Trp Asn Leu Ile Val Leu Cys Tyr Gly Ala Ser Ser Pro Ala Leu Ser  
130 135 140

Asp Arg Lys Arg Phe Pro Thr Leu Phe Arg Thr His Pro Ser Ala Thr  
145 150 155 160

Val His Asn Pro Thr Arg Ile Lys Leu Met Lys Lys Phe Gly Trp Ser  
165 170 175

Arg Val Ala Ile Leu Gln Gln Ala Glu Glu Val Phe Ile Ser Thr Val  
180 185 190

Glu Asp Leu Glu Asn Arg Cys Met Glu Ala Gly Val Glu Ile Val Thr  
195 200 205

Arg Gln Ser Phe Leu Ser Asp Pro Thr Asp Ala Val Arg Asn Leu Arg  
210 215 220

Arg Gln Asp Ala Arg Ile Ile Val Gly Leu Phe Tyr Val Val Ala Ala  
225 230 235 240

Arg Arg Val Leu Cys Glu Met Tyr Lys Gln Gln Leu Tyr Gly Arg Ala  
245 250 255

His Val Trp Phe Phe Ile Gly Trp Tyr Glu Asp Asn Trp Tyr Glu Val  
260 265 270

Asn Leu Lys Ala Glu Gly Ile Thr Cys Thr Val Glu Gln Met Arg Ile  
275 280 285

Ala Ala Glu Gly His Leu Thr Thr Glu Ala Leu Met Trp Asn Gln Asn  
290 295 300

Asn Gln Thr Thr Ile Ser Gly Met Thr Ala Glu Glu Phe Arg His Arg  
305 310 315 320

Leu Asn Gln Ala Leu Ile Glu Glu Gly Tyr Asp Ile Asn His Asp Arg  
325 330 335

Tyr Pro Glu Gly Tyr Gln Glu Ala Pro Leu Ala Tyr Asp Ala Val Trp  
340 345 350

Ser Val Ala Leu Ala Phe Asn Lys Thr Met Glu Arg Leu Thr Thr Gly  
355 360 365

Lys Lys Ser Leu Arg Asp Phe Thr Tyr Thr Asp Lys Glu Ile Ala Asp  
370 375 380

Glu Ile Tyr Ala Ala Met Asn Ser Thr Gln Phe Leu Gly Val Ser Gly  
385 390 395 400

Val Val Ala Phe Ser Ser Gln Gly Asp Arg Ile Ala Leu Thr Gln Ile  
405 410 415

Glu Gln Met Ile Asp Gly Lys Tyr Glu Lys Leu Gly Tyr Tyr Asp Thr  
420 425 430

Gln Leu Asp Asn Leu Ser Trp Leu Asn Thr Glu Gln Trp Ile Gly Gly  
435 440 445

Lys Val Pro Gln Asp Arg Thr Ile Val Thr His Val Leu Arg Thr Val  
450 455 460

Ser Leu Pro Leu Phe Val Cys Met Cys Thr Ile Ser Ser Cys Gly Ile  
465 470 475 480

Phe Val Ala Phe Ala Leu Ile Ile Phe Asn Ile Trp Asn Lys His Arg  
485 490 495

Arg Val Ile Gln Ser Ser His Pro Val Cys Asn Thr Ile Met Leu Phe  
500 505 510

Gly Val Ile Ile Cys Leu Ile Ser Val Ile Leu Leu Gly Ile Asp Gly  
515 520 525

Arg Phe Val Ser Pro Glu Glu Tyr Pro Lys Ile Cys Gln Ala Arg Ala  
530 535 540

Trp Leu Leu Ser Thr Gly Phe Thr Leu Ala Tyr Gly Ala Met Phe Ser  
545 550 555 560

Lys Val Trp Arg Val His Arg Phe Thr Thr Lys Ala Lys Thr Asp Pro  
565 570 575

Lys Lys Lys Val Glu Pro Trp Lys Leu Tyr Thr Met Val Ser Gly Leu  
580 585 590

Leu Ser Ile Asp Leu Val Ile Leu Leu Ser Trp Gln Ile Phe Asp Pro  
595 600 605

Leu Gln Arg Tyr Leu Glu Thr Phe Pro Leu Glu Asp Pro Val Ser Thr  
610 615 620



Thr Asp Asp Ile Lys Ile Arg Pro Glu Leu Glu His Cys Glu Ser Gln  
625 630 635 640

Arg Asn Ser Met Trp Leu Gly Leu Val Tyr Gly Phe Lys Gly Leu Ile  
645 650 655

Leu Val Phe Gly Leu Phe Leu Ala Tyr Glu Thr Arg Ser Ile Lys Val  
660 665 670

Lys Gln Ile Asn Asp Ser Arg Tyr Val Gly Met Ser Ile Tyr Asn Val  
675 680 685

Val Val Leu Cys Leu Ile Thr Ala Pro Val Gly Met Val Ile Ala Ser  
690 695 700

Gln Gln Asp Ala Ser Phe Ala Phe Val Ala Leu Ala Val Ile Phe Cys  
705 710 715 720

Cys Phe Leu Ser Met Leu Leu Ile Phe Val Pro Lys Val Ile Glu Val  
725 730 735

Ile Arg His Pro Lys Asp Lys Ala Glu Ser Lys Tyr Asn Pro Asp Ser  
740 745 750

Ala Ile Ser Lys Glu Asp Glu Glu Arg Tyr Gln Lys Leu Val Thr Glu  
755 760 765

Asn Glu Gln Leu Gln Arg Leu Ile Thr Gln Lys Glu Glu Lys Ile Arg  
770 775 780

Val Leu Arg Gln Arg Leu Val Glu Arg Gly Asp Ala Lys Gly Thr Glu  
785 790 795 800

Leu Asn Gly Ala Thr Gly Val Ala Ser Ala Ala Val Ala Thr Thr Ser  
805 810 815

Gln Pro Ala Ser Leu Ile Asn Ser Ser Ala His Ala Thr Pro Ala Ala  
820 825 830

Thr Leu Ala Ile Thr Gln Gly Glu  
835 840

<210> 3

<211> 3663

<212> DNA

<213> Drosophila melanogaster

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(3660)

<400> 3

atg ttc cgg cca agt tgg ttt cca ttc gcc agc ctg ctg ttc ctg ctc 48

Met Phe Arg Pro Ser Trp Phe Pro Phe Ala Ser Leu Leu Phe Leu Leu

1 5 10 15

ctt tgg agc acc gcc tgt ggc agg aca gcc aag aga tcg gac gtc tac 96

Leu Trp Ser Thr Ala Cys Gly Arg Thr Ala Lys Arg Ser Asp Val Tyr

20

25

30

ata gcg gga ttc ttc ccg tac ggg gat ggc gtg gaa aac tcc tac acc 144

Ile Ala Gly Phe Phe Pro Tyr Gly Asp Gly Val Glu Asn Ser Tyr Thr

35

40

45

ggt cgg ggc gtt atg ccc agt gta aag ctc gcc ttg ggt cac gtt aat 192

Gly Arg Gly Val Met Pro Ser Val Lys Leu Ala Leu Gly His Val Asn

50

55

60

gag cat gga aag ata ctg gcc aac tac agg ctg cac atg tgg tgg aac 240

Glu His Gly Lys Ile Leu Ala Asn Tyr Arg Leu His Met Trp Trp Asn

65

70

75

80

gac act cag tgc aat gct gct gtg ggc gta aag tcc ttc ttc gat atg 288

Asp Thr Gln Cys Asn Ala Ala Val Gly Val Lys Ser Phe Phe Asp Met

85

90

95

atg cat tcg ggt ccc aat aaa gtg atg ctc ttc ggc gct gcg tgc acc 336

Met His Ser Gly Pro Asn Lys Val Met Leu Phe Gly Ala Ala Cys Thr

100

105

110

cat gtg acc gat ccc ata gcc aag gcc agc aag cac tgg cac ctc acc 384

His Val Thr Asp Pro Ile Ala Lys Ala Ser Lys His Trp His Leu Thr

115

120

125

cag ctc agc tac gcg gac acc cat ccc atg ttc acc aag gat gcg ttt 432

Gln Leu Ser Tyr Ala Asp Thr His Pro Met Phe Thr Lys Asp Ala Phe

130

135

140

ccg aat ttc ttt cgc gtg gta ccc tcg gag aat gcc ttt aat gcg ccg 480

Pro Asn Phe Phe Arg Val Val Pro Ser Glu Asn Ala Phe Asn Ala Pro

145 150 155 160

cga ctg gcc ttg ctg aag gag ttc aat tgg acc aga gtg ggc act gtc 528

Arg Leu Ala Leu Leu Lys Glu Phe Asn Trp Thr Arg Val Gly Thr Val

165 170 175

tac cag aat gag cca cgc tat tcg ctg ccc cac aat cac atg gtg gct 576

Tyr Gln Asn Glu Pro Arg Tyr Ser Leu Pro His Asn His Met Val Ala

180 185 190

gac ctg gat gcc atg gag gtc gag gtg gtg gaa acg cag agc ttc gtc 624

Asp Leu Asp Ala Met Glu Val Glu Val Val Glu Thr Gln Ser Phe Val

195 200 205

aac gat gtg gct gaa tca ttg aag aaa ctg cgc gag aag gac gtg agg 672

Asn Asp Val Ala Glu Ser Leu Lys Lys Leu Arg Glu Lys Asp Val Arg

210 215 220

atc att ctg ggc aac ttt aac gag cac ttt gca cgc aag gca ttc tgt 720

Ile Ile Leu Gly Asn Phe Asn Glu His Phe Ala Arg Lys Ala Phe Cys

225 230 235 240

gag gct tat aaa ttg gat atg tat ggc aga gcc tat caa tgg ctg atc 768

Glu Ala Tyr Lys Leu Asp Met Tyr Gly Arg Ala Tyr Gln Trp Leu Ile

245 250 255

atg gct acc tat tcc acg gat tgg tgg aat gtc acg cag gac agc gag 816

Met Ala Thr Tyr Ser Thr Asp Trp Trp Asn Val Thr Gln Asp Ser Glu  
260 265 270

tgc agt gtg gag gag atc gct aca gcc ttg gaa ggt gcc att cta gtg 864  
Cys Ser Val Glu Glu Ile Ala Thr Ala Leu Glu Gly Ala Ile Leu Val  
275 280 285

gat ctt ttg ccc ttg tcc acc agt ggt gac atc aca gtg gct ggc att 912  
Asp Leu Leu Pro Leu Ser Thr Ser Gly Asp Ile Thr Val Ala Gly Ile  
290 295 300

act gct gat gag tat ctt gtg gag tac gac aga ctg cga ggc act gaa 960  
Thr Ala Asp Glu Tyr Leu Val Glu Tyr Asp Arg Leu Arg Gly Thr Glu  
305 310 315 320

tat tcc cgc ttt cat ggc tat acc tac gat ggt atc tgg gca gct gcc 1008  
Tyr Ser Arg Phe His Gly Tyr Thr Tyr Asp Gly Ile Trp Ala Ala Ala  
325 330 335

ctg gcc att cag tat gtg gcc gaa aag cga gag gat ctg cta aca cat 1056  
Leu Ala Ile Gln Tyr Val Ala Glu Lys Arg Glu Asp Leu Leu Thr His  
340 345 350

ttt gat tat cgc gtg aag gac tgg gag agt gtc ttc ctt gag gct cta 1104  
Phe Asp Tyr Arg Val Lys Asp Trp Glu Ser Val Phe Leu Glu Ala Leu  
355 360 365

cgt aat aca tcc ttc gag ggt gtg acg gga ccc gtg cgt ttc tac aac 1152  
Arg Asn Thr Ser Phe Glu Gly Val Thr Gly Pro Val Arg Phe Tyr Asn  
370 375 380

Tyr Leu Ser Ile Ile Phe Leu Gly Leu Asp Thr Thr Leu Ser Ser Val  
500 505 510

gca gct ttt ccc tat atc tgc aca gct cga gcc tgg atc ttg atg gct 1584  
Ala Ala Phe Pro Tyr Ile Cys Thr Ala Arg Ala Trp Ile Leu Met Ala  
515 520 525

gga ttc agt ctc agt ttt gga gcc atg ttc tcg aag acg tgg cgg gtg 1632  
Gly Phe Ser Leu Ser Phe Gly Ala Met Phe Ser Lys Thr Trp Arg Val  
530 535 540

cat tcg ata ttc acc gat ctg aag ctc aat aag aag gtg atc aag gac 1680  
His Ser Ile Phe Thr Asp Leu Lys Leu Asn Lys Lys Val Ile Lys Asp  
545 550 555 560

tat caa ttg ttt atg gtt gtg ggc gtg ctt ttg gcc att gat ata gcc 1728  
Tyr Gln Leu Phe Met Val Val Gly Val Leu Leu Ala Ile Asp Ile Ala  
565 570 575

att ata acc acc tgg cag att gcc gat ccc ttt tac cgc gaa act aaa 1776  
Ile Ile Thr Thr Trp Gln Ile Ala Asp Pro Phe Tyr Arg Glu Thr Lys  
580 585 590

cag ttg gaa ccc ttg cat cac gag aat att gat gat gtc ttg gtg atc 1824  
Gln Leu Glu Pro Leu His His Glu Asn Ile Asp Asp Val Leu Val Ile  
595 600 605

ccc gaa aac gag tac tgc cag tct gag cac atg acc ata ttc gtt agc 1872  
Pro Glu Asn Glu Tyr Cys Gln Ser Glu His Met Thr Ile Phe Val Ser  
610 615 620

att att tat gcc tac aag gga ctg ttg ttg gtt ttt ggc gcc ttt ttg 1920  
 Ile Ile Tyr Ala Tyr Lys Gly Leu Leu Leu Val Phe Gly Ala Phe Leu  
 625 630 635 640

gcc tgg gaa act cga cat gtt tct ata ccg gct ctg aac gat tcc aag 1968  
 Ala Trp Glu Thr Arg His Val Ser Ile Pro Ala Leu Asn Asp Ser Lys  
 645 650 655

cat att ggt ttc tcc gtt tat aac gtg ttc atc act tgt ctg gcc gga 2016  
 His Ile Gly Phe Ser Val Tyr Asn Val Phe Ile Thr Cys Leu Ala Gly  
 660 665 670

gcg gct ata tcc ctg gtg cta tcg gat cga aag gat tta gtt ttt gtc 2064  
 Ala Ala Ile Ser Leu Val Leu Ser Asp Arg Lys Asp Leu Val Phe Val  
 675 680 685

tta ctc tcg ttt ttt atc att ttt tgt acg aca gcc act ttg tgt ttg 2112  
 Leu Leu Ser Phe Phe Ile Ile Phe Cys Thr Thr Ala Thr Leu Cys Leu  
 690 695 700

gtg ttc gta ccg aaa ttg gtg gag ctg aag cgg aat ccc cag ggc gtg 2160  
 Val Phe Val Pro Lys Leu Val Glu Leu Lys Arg Asn Pro Gln Gly Val  
 705 710 715 720

gtg gac aaa cgc gtt agg gcc acg ttg aga ccc atg tcc aaa aac gga 2208  
 Val Asp Lys Arg Val Arg Ala Thr Leu Arg Pro Met Ser Lys Asn Gly  
 725 730 735

cgc cgg gat tcc tcg gtg tgc gaa ctg gag caa cga ttg cga gat gta 2256

Arg Arg Asp Ser Ser Val Cys Glu Leu Glu Gln Arg Leu Arg Asp Val

740

745

750

aag aac aca aac tgc cga ttc cga aag gcg ctg atg gag aag gag aac 2304

Lys Asn Thr Asn Cys Arg Phe Arg Lys Ala Leu Met Glu Lys Glu Asn

755

760

765

gag ctg cag gcc tta atc cgc aag ctg gga ccc gag gca cgc aaa tgg 2352

Glu Leu Gln Ala Leu Ile Arg Lys Leu Gly Pro Glu Ala Arg Lys Trp

770

775

780

atc gat ggg gtg acc tgc aca ggt ggc tcc aac gtc ggt agc gaa ctg 2400

Ile Asp Gly Val Thr Cys Thr Gly Gly Ser Asn Val Gly Ser Glu Leu

785

790

795

800

gag ccc ata ctg aac gat gac att gtt agg ctc tca gct cca ccg gtg 2448

Glu Pro Ile Leu Asn Asp Asp Ile Val Arg Leu Ser Ala Pro Pro Val

805

810

815

cgt cga gag atg ccc agc acc aca gtt acc gag atg acg tcc gtg gat 2496

Arg Arg Glu Met Pro Ser Thr Thr Val Thr Glu Met Thr Ser Val Asp

820

825

830

agt gtg acc tcg act cat gtg gag atg gat aac tcc ttt gtg tcg gtg 2544

Ser Val Thr Ser Thr His Val Glu Met Asp Asn Ser Phe Val Ser Val

835

840

845

cag tct aca gtg atg gcg cca tcg ctt cct ccc aaa aag aaa aag caa 2592

Gln Ser Thr Val Met Ala Pro Ser Leu Pro Pro Lys Lys Lys Lys Gln

850

855

860



tcg att gta gag cac cac tcg cat gcc cct gct cca act atg atg cag 2640  
 Ser Ile Val Glu His His Ser His Ala Pro Ala Pro Thr Met Met Gln  
 865 870 875 880

ccc atc cag cag caa ctg cag cag cac tta cag caa cat cag cag atg 2688  
 Pro Ile Gln Gln Gln Leu Gln Gln His Leu Gln Gln His Gln Gln Met  
 885 890 895

cag cag cag cac ctg cag cag cag caa cac cag cag atg caa cag caa 2736  
 Gln Gln Gln His Leu Gln Gln Gln Gln His Gln Gln Met Gln Gln Gln  
 900 905 910

cag cag cag cag cag cat cat cat cgc cat ctg gag aag aga aac tcg 2784  
 Gln Gln Gln Gln Gln His His His Arg His Leu Glu Lys Arg Asn Ser  
 915 920 925

gtg tcc gct cag acc gat gat aat ata ggc agc atc acc agt acg gcg 2832  
 Val Ser Ala Gln Thr Asp Asp Asn Ile Gly Ser Ile Thr Ser Thr Ala  
 930 935 940

ggc aag cgg agc gga gga gac tgc tcc agc atg cgg gag agg cgt caa 2880  
 Gly Lys Arg Ser Gly Gly Asp Cys Ser Ser Met Arg Glu Arg Arg Gln  
 945 950 955 960

tcg acc gcc tcc agg cac tac gac agt ggc agc cag acg ccc acc gcc 2928  
 Ser Thr Ala Ser Arg His Tyr Asp Ser Gly Ser Gln Thr Pro Thr Ala  
 965 970 975

cgg cca aag tac agc agc tcg cac cgg aac tcc tcc acc aac atc tcc 2976

Arg Pro Lys Tyr Ser Ser Ser His Arg Asn Ser Ser Thr Asn Ile Ser

980

985

990

aca tcg caa tcg gag ttg agc aac atg tgt cca cac tca aag ccc agt 3024

Thr Ser Gln Ser Glu Leu Ser Asn Met Cys Pro His Ser Lys Pro Ser

995

1000

1005

act ccg gct gtg att aag act ccc act gcc tcc gac cat cgc cgc acc 3072

Thr Pro Ala Val Ile Lys Thr Pro Thr Ala Ser Asp His Arg Arg Thr

1010

1015

1020

agc atg ggc tcc gct ctg aag tcc aat ttc gtg gtt tca cag agt gac 3120

Ser Met Gly Ser Ala Leu Lys Ser Asn Phe Val Val Ser Gln Ser Asp

1025

1030

1035

1040

ctc tgg gac acg cac acg ctg tcg cac gcc aag cag cgc cag tcg ccg 3168

Leu Trp Asp Thr His Thr Leu Ser His Ala Lys Gln Arg Gln Ser Pro

1045

1050

1055

cgg aac tac gcc agt ccg cag cgc tgt gcg gaa cat cat ggc ggc cac 3216

Arg Asn Tyr Ala Ser Pro Gln Arg Cys Ala Glu His His Gly Gly His

1060

1065

1070

ggg atg acc tat gac ccg aac acc acc tcg ccc atc cag cgg tcc gtc 3264

Gly Met Thr Tyr Asp Pro Asn Thr Thr Ser Pro Ile Gln Arg Ser Val

1075

1080

1085

tcc gag aag aac cgc aac aaa cat cgg cca aaa ccg caa aag ggc acc 3312

Ser Glu Lys Asn Arg Asn Lys His Arg Pro Lys Pro Gln Lys Gly Thr

1090

1095

1100

His Val Thr Asp Pro Ile Ala Lys Ala Ser Lys His Trp His Leu Thr  
115 120 125

Gln Leu Ser Tyr Ala Asp Thr His Pro Met Phe Thr Lys Asp Ala Phe  
130 135 140

Pro Asn Phe Phe Arg Val Val Pro Ser Glu Asn Ala Phe Asn Ala Pro  
145 150 155 160

Arg Leu Ala Leu Leu Lys Glu Phe Asn Trp Thr Arg Val Gly Thr Val  
165 170 175

Tyr Gln Asn Glu Pro Arg Tyr Ser Leu Pro His Asn His Met Val Ala  
180 185 190

Asp Leu Asp Ala Met Glu Val Glu Val Val Glu Thr Gln Ser Phe Val  
195 200 205

Asn Asp Val Ala Glu Ser Leu Lys Lys Leu Arg Glu Lys Asp Val Arg  
210 215 220

Ile Ile Leu Gly Asn Phe Asn Glu His Phe Ala Arg Lys Ala Phe Cys  
225 230 235 240

Glu Ala Tyr Lys Leu Asp Met Tyr Gly Arg Ala Tyr Gln Trp Leu Ile  
245 250 255

Met Ala Thr Tyr Ser Thr Asp Trp Trp Asn Val Thr Gln Asp Ser Glu  
260 265 270

Cys Ser Val Glu Glu Ile Ala Thr Ala Leu Glu Gly Ala Ile Leu Val

275

280

285

Asp Leu Leu Pro Leu Ser Thr Ser Gly Asp Ile Thr Val Ala Gly Ile

290

295

300

Thr Ala Asp Glu Tyr Leu Val Glu Tyr Asp Arg Leu Arg Gly Thr Glu

305

310

315

320

Tyr Ser Arg Phe His Gly Tyr Thr Tyr Asp Gly Ile Trp Ala Ala Ala

325

330

335

Leu Ala Ile Gln Tyr Val Ala Glu Lys Arg Glu Asp Leu Leu Thr His

340

345

350

Phe Asp Tyr Arg Val Lys Asp Trp Glu Ser Val Phe Leu Glu Ala Leu

355

360

365

Arg Asn Thr Ser Phe Glu Gly Val Thr Gly Pro Val Arg Phe Tyr Asn

370

375

380

Asn Glu Arg Lys Ala Asn Ile Leu Ile Asn Gln Phe Gln Leu Gly Gln

385

390

395

400

Met Glu Lys Ile Gly Glu Tyr His Ser Gln Lys Ser His Leu Asp Leu

405

410

415

Ser Leu Gly Lys Pro Val Lys Trp Val Gly Lys Thr Pro Pro Lys Asp

420

425

430

Arg Thr Leu Ile Tyr Ile Glu His Ser Gln Val Asn Pro Thr Ile Tyr

435

440

445

Ile Val Ser Ala Ser Ala Ser Val Ile Gly Val Ile Ile Ala Thr Val

450

455

460

Phe Leu Ala Phe Asn Ile Lys Tyr Arg Asn Gln Arg Tyr Ile Lys Met

465

470

475

480

Ser Ser Pro His Leu Asn Asn Leu Ile Ile Val Gly Cys Met Ile Thr

485

490

495

Tyr Leu Ser Ile Ile Phe Leu Gly Leu Asp Thr Thr Leu Ser Ser Val

500

505

510

Ala Ala Phe Pro Tyr Ile Cys Thr Ala Arg Ala Trp Ile Leu Met Ala

515

520

525

Gly Phe Ser Leu Ser Phe Gly Ala Met Phe Ser Lys Thr Trp Arg Val

530

535

540

His Ser Ile Phe Thr Asp Leu Lys Leu Asn Lys Lys Val Ile Lys Asp

545

550

555

560

Tyr Gln Leu Phe Met Val Val Gly Val Leu Leu Ala Ile Asp Ile Ala

565

570

575

Ile Ile Thr Thr Trp Gln Ile Ala Asp Pro Phe Tyr Arg Glu Thr Lys

580

585

590

Gln Leu Glu Pro Leu His His Glu Asn Ile Asp Asp Val Leu Val Ile

595

600

605

Pro Glu Asn Glu Tyr Cys Gln Ser Glu His Met Thr Ile Phe Val Ser

610

615

620

Ile Ile Tyr Ala Tyr Lys Gly Leu Leu Leu Val Phe Gly Ala Phe Leu

625

630

635

640

Ala Trp Glu Thr Arg His Val Ser Ile Pro Ala Leu Asn Asp Ser Lys

645

650

655

His Ile Gly Phe Ser Val Tyr Asn Val Phe Ile Thr Cys Leu Ala Gly

660

665

670

Ala Ala Ile Ser Leu Val Leu Ser Asp Arg Lys Asp Leu Val Phe Val

675

680

685

Leu Leu Ser Phe Phe Ile Ile Phe Cys Thr Thr Ala Thr Leu Cys Leu

690

695

700

Val Phe Val Pro Lys Leu Val Glu Leu Lys Arg Asn Pro Gln Gly Val

705

710

715

720

Val Asp Lys Arg Val Arg Ala Thr Leu Arg Pro Met Ser Lys Asn Gly

725

730

735

Arg Arg Asp Ser Ser Val Cys Glu Leu Glu Gln Arg Leu Arg Asp Val

740

745

750

Lys Asn Thr Asn Cys Arg Phe Arg Lys Ala Leu Met Glu Lys Glu Asn

755

760

765

Glu Leu Gln Ala Leu Ile Arg Lys Leu Gly Pro Glu Ala Arg Lys Trp

770

775

780

Ile Asp Gly Val Thr Cys Thr Gly Gly Ser Asn Val Gly Ser Glu Leu

785

790

795

800

Glu Pro Ile Leu Asn Asp Asp Ile Val Arg Leu Ser Ala Pro Pro Val

805

810

815

Arg Arg Glu Met Pro Ser Thr Thr Val Thr Glu Met Thr Ser Val Asp

820

825

830

Ser Val Thr Ser Thr His Val Glu Met Asp Asn Ser Phe Val Ser Val

835

840

845

Gln Ser Thr Val Met Ala Pro Ser Leu Pro Pro Lys Lys Lys Lys Gln

850

855

860

Ser Ile Val Glu His His Ser His Ala Pro Ala Pro Thr Met Met Gln

865

870

875

880

Pro Ile Gln Gln Gln Leu Gln Gln His Leu Gln Gln His Gln Gln Met

885

890

895

Gln Gln Gln His Leu Gln Gln Gln Gln His Gln Gln Met Gln Gln Gln

900

905

910

Gln Gln Gln Gln Gln His His His Arg His Leu Glu Lys Arg Asn Ser  
915 920 925

Val Ser Ala Gln Thr Asp Asp Asn Ile Gly Ser Ile Thr Ser Thr Ala  
930 935 940

Gly Lys Arg Ser Gly Gly Asp Cys Ser Ser Met Arg Glu Arg Arg Gln  
945 950 955 960

Ser Thr Ala Ser Arg His Tyr Asp Ser Gly Ser Gln Thr Pro Thr Ala  
965 970 975

Arg Pro Lys Tyr Ser Ser Ser His Arg Asn Ser Ser Thr Asn Ile Ser  
980 985 990

Thr Ser Gln Ser Glu Leu Ser Asn Met Cys Pro His Ser Lys Pro Ser  
995 1000 1005

Thr Pro Ala Val Ile Lys Thr Pro Thr Ala Ser Asp His Arg Arg Thr  
1010 1015 1020

Ser Met Gly Ser Ala Leu Lys Ser Asn Phe Val Val Ser Gln Ser Asp  
1025 1030 1035 1040

Leu Trp Asp Thr His Thr Leu Ser His Ala Lys Gln Arg Gln Ser Pro  
1045 1050 1055

Arg Asn Tyr Ala Ser Pro Gln Arg Cys Ala Glu His His Gly Gly His  
1060 1065 1070



Gly Met Thr Tyr Asp Pro Asn Thr Thr Ser Pro Ile Gln Arg Ser Val  
1075 1080 1085

Ser Glu Lys Asn Arg Asn Lys His Arg Pro Lys Pro Gln Lys Gly Thr  
1090 1095 1100

Val Cys Gln Ser Glu Thr Asp Ser Glu Arg Glu Arg Asp Pro Pro Pro  
105 1110 1115 1120

Asn Ser Gln Pro Cys Val Gln Pro Arg Lys Val Ser Arg Ser Ser Asn  
1125 1130 1135

Ile Gln His Ala Ala His His His Ser Ser Pro Asn Val Ala Pro Asp  
1140 1145 1150

Lys Gln Arg Ser Arg Gln Arg Gly Lys Gln Asp Ser Ser Ile Tyr Gly  
1155 1160 1165

Ala Ser Ser Glu Thr Glu Leu Leu Glu Gly Glu Thr Ala Ile Leu Pro  
1170 1175 1180

Ile Phe Arg Lys Leu Leu Thr Glu Lys Ser Pro Asn Tyr Arg Gly Arg  
185 1190 1195 1200

Ser Ala Val Gly Gln Ser Cys Pro Asn Ile Ser Ile Lys Cys Asp Ile  
1205 1210 1215

Val Glu Tyr Leu  
1220

<210> 5

<211> 3918

<212> DNA

<213> Drosophila melanogaster

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(3915)

<400> 5

atg cgc ata att caa ccg gtc caa ggg acc aga tac ggt cca tgg ccg 48

Met Arg Ile Ile Gln Pro Val Gln Gly Thr Arg Tyr Gly Pro Trp Pro

1 5 10 15

gcc gtg gga ctg agg cta gtc ctg gcc ctt gcc tgg gca acg tcg gca 96

Ala Val Gly Leu Arg Leu Val Leu Ala Leu Ala Trp Ala Thr Ser Ala

20 25 30

gcg gct gcc atg gag tca tca gcc gag ctg cag gcc ctg ggc cac gag 144

Ala Ala Ala Met Glu Ser Ser Ala Glu Leu Gln Ala Leu Gly His Glu

35 40 45

gca att agg cca ggt gct gcc tca att agc aca tcc agc cca tcc agc 192

Ala Ile Arg Pro Gly Ala Ala Ser Ile Ser Thr Ser Ser Pro Ser Ser

50 55 60

tcg cca ccc gga gaa tcg gca tcg act gtg act gca ggg ggg act ccg 240

Ser Pro Pro Gly Glu Ser Ala Ser Thr Val Thr Ala Gly Gly Thr Pro  
65 70 75 80

att cca ccg cgc tcc gat tgg aag tac aaa cgg acg aaa gtc aaa cgc 288  
Ile Pro Pro Arg Ser Asp Trp Lys Tyr Lys Arg Thr Lys Val Lys Arg  
85 90 95

cgg cag cag cgc ctc aat tcg cac agc aat ctg ccc gga agc acc aat 336  
 Arg Gln Gln Arg Leu Asn Ser His Ser Asn Leu Pro Gly Ser Thr Asn  
 100 105 110

gcc tcc cac gct cac cac ctc ctc aat ctg ccc ccc agg cag cga tac 384  
Ala Ser His Ala His His Leu Leu Asn Leu Pro Pro Arg Gln Arg Tyr  
115 120 125

ttg aag gtc aac cag gtg ttc gaa agc gaa cgc cgc atg tcg ccg gcc 432  
Leu Lys Val Asn Gln Val Phe Glu Ser Glu Arg Arg Met Ser Pro Ala  
130 135 140

gaa atg cag cgc aat cat ggc aaa atc gtg ctg ctc gga ctc ttt gag 480  
Glu Met Gln Arg Asn His Gly Lys Ile Val Leu Leu Gly Leu Phe Glu  
145 150 155 160

ctg tcc aca tcg cgg gga cca cgt ccg gat ggt ctg agc gaa ttg gga 528  
Leu Ser Thr Ser Arg Gly Pro Arg Pro Asp Gly Leu Ser Glu Leu Gly  
165 170 175

gct gcc acc atg gcc gtg gaa cac atc aac cgc aag cgc ctg ctg ccg 576  
Ala Ala Thr Met Ala Val Glu His Ile Asn Arg Lys Arg Leu Leu Pro  
180 185 190

ggc tac acc ctc gag ctc gtg acc aac gat act cag tgt gat cct gga 624  
 Gly Tyr Thr Leu Glu Leu Val Thr Asn Asp Thr Gln Cys Asp Pro Gly  
 195 200 205

gtg ggc gtg gat cgc ttc ttc cac gcc atc tac aca cag ccc tcg acg 672  
 Val Gly Val Asp Arg Phe Phe His Ala Ile Tyr Thr Gln Pro Ser Thr  
 210 215 220

agg atg gtg atg ctg ctg gga tcg gcc tgc tcg gag gtc acc gag agc 720  
 Arg Met Val Met Leu Leu Gly Ser Ala Cys Ser Glu Val Thr Glu Ser  
 225 230 235 240

ctg gcg aag gtg gtg ccc tac tgg aac atc gtg cag gta tcc ttc ggt 768  
 Leu Ala Lys Val Val Pro Tyr Trp Asn Ile Val Gln Val Ser Phe Gly  
 245 250 255

tcc aca tcg ccg gcg ttg agc gac agg cgg gag ttc ccc tac ttc tac 816  
 Ser Thr Ser Pro Ala Leu Ser Asp Arg Arg Glu Phe Pro Tyr Phe Tyr  
 260 265 270

agg aca gtg gcc ccg gac tcc tca cac aat ccg gcg cgc atc gct ttc 864  
 Arg Thr Val Ala Pro Asp Ser Ser His Asn Pro Ala Arg Ile Ala Phe  
 275 280 285

att cgg aag ttt ggc tgg ggc acg gtg acc act ttc tcg cag aac gag 912  
 Ile Arg Lys Phe Gly Trp Gly Thr Val Thr Thr Phe Ser Gln Asn Glu  
 290 295 300

gag gtt cac tcg ctg gcg gtg aac aac ctg gtc acc gaa ctg gag gcg 960

Glu Val His Ser Leu Ala Val Asn Asn Leu Val Thr Glu Leu Glu Ala  
 305 310 315 320

gcc aac ata tcc tgt gcc gcc acc atc acc ttt gcg gcc acc gac ttc 1008  
 Ala Asn Ile Ser Cys Ala Ala Thr Ile Thr Phe Ala Ala Thr Asp Phe  
 325 330 335

aag gag cag ctg ctg cta ctt agg gag acg gac acg cgc atc atc atc 1056  
 Lys Glu Gln Leu Leu Leu Leu Arg Glu Thr Asp Thr Arg Ile Ile Ile  
 340 345 350

ggc agc ttc tcg cag gag ctg gcc ccc cag atc ctg tgc gag gcc tac 1104  
 Gly Ser Phe Ser Gln Glu Leu Ala Pro Gln Ile Leu Cys Glu Ala Tyr  
 355 360 365

agg ctt cga atg ttc ggg gcg gac tac gcc tgg atc ctc cac gag agc 1152  
 Arg Leu Arg Met Phe Gly Ala Asp Tyr Ala Trp Ile Leu His Glu Ser  
 370 375 380

atg ggg gct ccg tgg tgg ccg gac cag cgc acc gcc tgc tct aac cac 1200  
 Met Gly Ala Pro Trp Trp Pro Asp Gln Arg Thr Ala Cys Ser Asn His  
 385 390 395 400

gaa ctg cag ctg gcc gtc gag aac ctc atc gtg gtc tca acg cac aac 1248  
 Glu Leu Gln Leu Ala Val Glu Asn Leu Ile Val Val Ser Thr His Asn  
 405 410 415

agc atc gtt gga aat aac gtc agc tat agt gga ctg aac aat cac atg 1296  
 Ser Ile Val Gly Asn Asn Val Ser Tyr Ser Gly Leu Asn Asn His Met  
 420 425 430

ttc aac tcc cag ctg cgc aag caa tcc gcc cag ttc cac ggc cag gat	1344
Phe Asn Ser Gln Leu Arg Lys Gln Ser Ala Gln Phe His Gly Gln Asp	
435 440 445	
gga ttt ggc tcc ggt tat ggt ccc agg atc agt atc gct gca acg caa	1392
Gly Phe Gly Ser Gly Tyr Gly Pro Arg Ile Ser Ile Ala Ala Thr Gln	
450 455 460	
tct gac tct cgt cgg cgg agg aga agg ggc gtg gta ggc acc agc gga	1440
Ser Asp Ser Arg Arg Arg Arg Arg Arg Gly Val Val Gly Thr Ser Gly	
465 470 475 480	
ggg cac ctc ttt ccg gag gcg atc tcg cag tac gcg ccg caa acc tac	1488
Gly His Leu Phe Pro Glu Ala Ile Ser Gln Tyr Ala Pro Gln Thr Tyr	
485 490 495	
gac gcc gtg tgg gcc atc gcc ctg gcc ttg aga gcc gct gag gag cac	1536
Asp Ala Val Trp Ala Ile Ala Leu Ala Leu Arg Ala Ala Glu Glu His	
500 505 510	
tgg cgg cgg aac gag gag cag tcg aag ctg gac gga ttc gat tac acc	1584
Trp Arg Arg Asn Glu Glu Gln Ser Lys Leu Asp Gly Phe Asp Tyr Thr	
515 520 525	
cgc agc gac atg gcc tgg gag ttc ctg cag caa atg ggc aag ctc cac	1632
Arg Ser Asp Met Ala Trp Glu Phe Leu Gln Gln Met Gly Lys Leu His	
530 535 540	
ttc ctg gga gtg tcg ggc ccc gtt tcc ttc agc ggc cca gat cgc gtt	1680

Phe Leu Gly Val Ser Gly Pro Val Ser Phe Ser Gly Pro Asp Arg Val

545

550

555

560

ggc acc act gcc ttc tat caa atc cag cgc ggt ttg ctg gaa ccg gtg 1728

Gly Thr Thr Ala Phe Tyr Gln Ile Gln Arg Gly Leu Leu Glu Pro Val

565

570

575

gcc ctc tac tat ccg gcc acg gat gcc ctg gac ttc cgg tgt ccc cgc 1776

Ala Leu Tyr Tyr Pro Ala Thr Asp Ala Leu Asp Phe Arg Cys Pro Arg

580

585

590

tgc cgg ccg gtg aag tgg cac agc ggg cag gta ccc atc gcc aag cgg 1824

Cys Arg Pro Val Lys Trp His Ser Gly Gln Val Pro Ile Ala Lys Arg

595

600

605

gtg ttc aag ctg cgg gtg gcg acc atc gct cca ctg gcc ttc tac acc 1872

Val Phe Lys Leu Arg Val Ala Thr Ile Ala Pro Leu Ala Phe Tyr Thr

610

615

620

atc gcc acc ctc tcc agc gtg gga atc gct ctg gcc atc acc ttc ctg 1920

Ile Ala Thr Leu Ser Ser Val Gly Ile Ala Leu Ala Ile Thr Phe Leu

625

630

635

640

gcg ttc aat ctg cac ttt cgg aag ctg aag gca att aaa ctt tcc agc 1968

Ala Phe Asn Leu His Phe Arg Lys Leu Lys Ala Ile Lys Leu Ser Ser

645

650

655

ccg aag ctg agc aac atc acc gca gtg ggc tgc atc ttt gtg tac gcc 2016

Pro Lys Leu Ser Asn Ile Thr Ala Val Gly Cys Ile Phe Val Tyr Ala

660

665

670

acc gtc atc ctt ttg ggc ttg gac cac tcg acg ctg ccc tcg gcg gag 2064  
 Thr Val Ile Leu Leu Gly Leu Asp His Ser Thr Leu Pro Ser Ala Glu  
 675 680 685

gac tct ttc gca acg gtc tgc acg gcc cgc gtc tat ctg ctc tcc gcc 2112  
 Asp Ser Phe Ala Thr Val Cys Thr Ala Arg Val Tyr Leu Leu Ser Ala  
 690 695 700

gga ttc tcg ttg gcc ttt gga tcg atg ttt gcc aag acc tac aga gtg 2160  
 Gly Phe Ser Leu Ala Phe Gly Ser Met Phe Ala Lys Thr Tyr Arg Val  
 705 710 715 720

cat cgg ata ttc act cgt acc ggc agc gtt ttc aag gac aag atg ctg 2208  
 His Arg Ile Phe Thr Arg Thr Gly Ser Val Phe Lys Asp Lys Met Leu  
 725 730 735

cag gac att caa ctg atc ttg ctc gtc ggc gga ttg ctt ctg gtg gat 2256  
 Gln Asp Ile Gln Leu Ile Leu Leu Val Gly Gly Leu Leu Leu Val Asp  
 740 745 750

gcg ctg ctc gta acc ctt tgg gtg gtc acc gat cca atg gag cgc cat 2304  
 Ala Leu Leu Val Thr Leu Trp Val Val Thr Asp Pro Met Glu Arg His  
 755 760 765

ctt cac aac ctg acg ctc gag atc agt gcg act gat aga agt gtc gtt 2352  
 Leu His Asn Leu Thr Leu Glu Ile Ser Ala Thr Asp Arg Ser Val Val  
 770 775 780

tac cag cct cag gtt gaa gtt tgc cgt tcg cag cac acg caa acg tgg 2400



Tyr Gln Pro Gln Val Glu Val Cys Arg Ser Gln His Thr Gln Thr Trp  
785 790 795 800

ttg agt gtc ctg tac gcc tac aaa ggc ctt ctt ctt gtg gtg ggt gtc 2448  
Leu Ser Val Leu Tyr Ala Tyr Lys Gly Leu Leu Leu Val Val Gly Val  
805 810 815

tat atg gcc tgg gag acg cgc cac gta aaa ata cct gct ctc aat gac 2496  
Tyr Met Ala Trp Glu Thr Arg His Val Lys Ile Pro Ala Leu Asn Asp  
820 825 830

tcg cag tac atc gga gtg tct gta tac agt gtg gtc atc acc agc gcc 2544  
Ser Gln Tyr Ile Gly Val Ser Val Tyr Ser Val Val Ile Thr Ser Ala  
835 840 845

atc gtc gtg gtg ctg gcc aac ttg att tcg gag cga gtc acc ctg gcc 2592  
Ile Val Val Val Leu Ala Asn Leu Ile Ser Glu Arg Val Thr Leu Ala  
850 855 860

ttc atc aca atc aca gct ctg att tta acc agc acc act gca acc ctt 2640  
Phe Ile Thr Ile Thr Ala Leu Ile Leu Thr Ser Thr Thr Ala Thr Leu  
865 870 875 880

tgt ctg ctt ttc atc cca aaa ctc cat gat att tgg gca aga aac gat 2688  
Cys Leu Leu Phe Ile Pro Lys Leu His Asp Ile Trp Ala Arg Asn Asp  
885 890 895

att atc gat ccg gtt atc cac agt atg ggc ctt aag atg gag tgc aac 2736  
Ile Ile Asp Pro Val Ile His Ser Met Gly Leu Lys Met Glu Cys Asn  
900 905 910

aca cgc cga ttc gtg gtc gat gat cgc cga gaa ctg cag tat cga gtg 2784  
 Thr Arg Arg Phe Val Val Asp Asp Arg Arg Glu Leu Gln Tyr Arg Val  
 915 920 925

gag gtg caa aac agg gtc tat aag aag gaa atc cag gct ctg gac gcc 2832  
 Glu Val Gln Asn Arg Val Tyr Lys Lys Glu Ile Gln Ala Leu Asp Ala  
 930 935 940

gag att cga aag ctg gag agg cta ctc gag tcg gga cta acc acc acc 2880  
 Glu Ile Arg Lys Leu Glu Arg Leu Leu Glu Ser Gly Leu Thr Thr Thr  
 945 950 955 960

tcc acc aca act tcg tcg tcc aca tca ctc tta act ggg gga ggt cat 2928  
 Ser Thr Thr Thr Ser Ser Ser Thr Ser Leu Leu Thr Gly Gly Gly His  
 965 970 975

cta aag cca gaa ctg acg gta acc agt ggc atc tcg cag act ccg gct 2976  
 Leu Lys Pro Glu Leu Thr Val Thr Ser Gly Ile Ser Gln Thr Pro Ala  
 980 985 990

gca agt aaa aac aga act cca agt atc tcg gga ata ctg ccc aat ctc 3024  
 Ala Ser Lys Asn Arg Thr Pro Ser Ile Ser Gly Ile Leu Pro Asn Leu  
 995 1000 1005

ctg ctt tcc gtg ctg cct cct gtg att cca cgg gcc agt tgg ccg tca 3072  
 Leu Leu Ser Val Leu Pro Pro Val Ile Pro Arg Ala Ser Trp Pro Ser  
 1010 1015 1020

gca gag tac atg cag atc ccg atg agg cgt tct gtt acc ttt gcc tcc 3120

Ala Glu Tyr Met Gln Ile Pro Met Arg Arg Ser Val Thr Phe Ala Ser	
1025                      1030                      1035                      1040	
cag ccc caa tta gag gag gcc tgc ctg cct gca cag gac ttg att aac	3168
Gln Pro Gln Leu Glu Glu Ala Cys Leu Pro Ala Gln Asp Leu Ile Asn	
1045                      1050                      1055	
ctc cgt tta gcc cac cag cag gcc acg gag gct aag acg ggc ttg ata	3216
Leu Arg Leu Ala His Gln Gln Ala Thr Glu Ala Lys Thr Gly Leu Ile	
1060                      1065                      1070	
aac cga tta cga ggg ata ttt tct cgc acc act tcg agc aac aag gga	3264
Asn Arg Leu Arg Gly Ile Phe Ser Arg Thr Thr Ser Ser Asn Lys Gly	
1075                      1080                      1085	
tcc acc gcc agc ttg gcg gac caa aag ggt ctg aag gcg gcc ttt aaa	3312
Ser Thr Ala Ser Leu Ala Asp Gln Lys Gly Leu Lys Ala Ala Phe Lys	
1090                      1095                      1100	
tcg cac atg gga ctg ttc acc cgc ctg att ccc tcc tct caa acg gcg	3360
Ser His Met Gly Leu Phe Thr Arg Leu Ile Pro Ser Ser Gln Thr Ala	
1105                      1110                      1115                      1120	
tcc tgc aat gcc ata tac aat aat cca aat cag gat tcc att ccc tca	3408
Ser Cys Asn Ala Ile Tyr Asn Asn Pro Asn Gln Asp Ser Ile Pro Ser	
1125                      1130                      1135	
gag gcg tcc tcc cac ccg aat ggt aac cac cta aag ccc atc cat agg	3456
Glu Ala Ser Ser His Pro Asn Gly Asn His Leu Lys Pro Ile His Arg	
1140                      1145                      1150	

ggt tca ttg acc aaa agc ggt act cac ctg gat cac ctt acc aag gat 3504  
 Gly Ser Leu Thr Lys Ser Gly Thr His Leu Asp His Leu Thr Lys Asp  
 1155 1160 1165

ccg aat ttc ctg cct atc ccc act att tct ggc ggt gaa cag ggg gac 3552  
 Pro Asn Phe Leu Pro Ile Pro Thr Ile Ser Gly Gly Glu Gln Gly Asp  
 1170 1175 1180

caa acg ttg ggt gga aag tat gtg aaa ctg ctg gag acc aag gtg aac 3600  
 Gln Thr Leu Gly Gly Lys Tyr Val Lys Leu Leu Glu Thr Lys Val Asn  
 1185 1190 1195 1200

ttc caa ttg ccc agc aac cgg aga cct tcg gtg gtg cag cag cca ccc 3648  
 Phe Gln Leu Pro Ser Asn Arg Arg Pro Ser Val Val Gln Gln Pro Pro  
 1205 1210 1215

agt tta agg gaa agg gta agg ggt tcg cca cgc ttt cca cac cgc atc 3696  
 Ser Leu Arg Glu Arg Val Arg Gly Ser Pro Arg Phe Pro His Arg Ile  
 1220 1225 1230

ctg ccg ccc act tgc agt ctc agc gcc ctg gcc gaa tcc gag gac cgt 3744  
 Leu Pro Pro Thr Cys Ser Leu Ser Ala Leu Ala Glu Ser Glu Asp Arg  
 1235 1240 1245

ccc gga gat agc acc tct atc ttg ggc agc tgc aag tcc ata cct cgc 3792  
 Pro Gly Asp Ser Thr Ser Ile Leu Gly Ser Cys Lys Ser Ile Pro Arg  
 1250 1255 1260

att tcg ctg cag cag gtc acc agt gga ggc acc tgg aaa tcg atg gaa 3840

Ile Ser Leu Gln Gln Val Thr Ser Gly Gly Thr Trp Lys Ser Met Glu  
1265 1270 1275 1280

aca gtg ggc aag tcg agg ctt tcc ctc ggc gat tcc cag gaa gag gag 3888  
Thr Val Gly Lys Ser Arg Leu Ser Leu Gly Asp Ser Gln Glu Glu Glu  
1285 1290 1295

cag cag gcg cct gcg aat ggc acc gaa taa 3918  
Gln Gln Ala Pro Ala Asn Gly Thr Glu  
1300 1305

<210> 6

<211> 1305

<212> PRT

<213> Drosophila melanogaster

<400> 6

Met Arg Ile Ile Gln Pro Val Gln Gly Thr Arg Tyr Gly Pro Trp Pro  
1 5 10 15

Ala Val Gly Leu Arg Leu Val Leu Ala Leu Ala Trp Ala Thr Ser Ala  
20 25 30

Ala Ala Ala Met Glu Ser Ser Ala Glu Leu Gln Ala Leu Gly His Glu  
35 40 45

Ala Ile Arg Pro Gly Ala Ala Ser Ile Ser Thr Ser Ser Pro Ser Ser  
50 55 60

Ser Pro Pro Gly Glu Ser Ala Ser Thr Val Thr Ala Gly Gly Thr Pro  
65 70 75 80

Ile Pro Pro Arg Ser Asp Trp Lys Tyr Lys Arg Thr Lys Val Lys Arg  
85 90 95

Arg Gln Gln Arg Leu Asn Ser His Ser Asn Leu Pro Gly Ser Thr Asn  
100 105 110

Ala Ser His Ala His His Leu Leu Asn Leu Pro Pro Arg Gln Arg Tyr  
115 120 125

Leu Lys Val Asn Gln Val Phe Glu Ser Glu Arg Arg Met Ser Pro Ala  
130 135 140

Glu Met Gln Arg Asn His Gly Lys Ile Val Leu Leu Gly Leu Phe Glu  
145 150 155 160

Leu Ser Thr Ser Arg Gly Pro Arg Pro Asp Gly Leu Ser Glu Leu Gly  
165 170 175

Ala Ala Thr Met Ala Val Glu His Ile Asn Arg Lys Arg Leu Leu Pro  
180 185 190

Gly Tyr Thr Leu Glu Leu Val Thr Asn Asp Thr Gln Cys Asp Pro Gly  
195 200 205

Val Gly Val Asp Arg Phe Phe His Ala Ile Tyr Thr Gln Pro Ser Thr  
210 215 220

Arg Met Val Met Leu Leu Gly Ser Ala Cys Ser Glu Val Thr Glu Ser  
225 230 235 240

Leu Ala Lys Val Val Pro Tyr Trp Asn Ile Val Gln Val Ser Phe Gly  
245 250 255

Ser Thr Ser Pro Ala Leu Ser Asp Arg Arg Glu Phe Pro Tyr Phe Tyr  
260 265 270

Arg Thr Val Ala Pro Asp Ser Ser His Asn Pro Ala Arg Ile Ala Phe  
275 280 285

Ile Arg Lys Phe Gly Trp Gly Thr Val Thr Thr Phe Ser Gln Asn Glu  
290 295 300

Glu Val His Ser Leu Ala Val Asn Asn Leu Val Thr Glu Leu Glu Ala  
305 310 315 320

Ala Asn Ile Ser Cys Ala Ala Thr Ile Thr Phe Ala Ala Thr Asp Phe  
325 330 335

Lys Glu Gln Leu Leu Leu Leu Arg Glu Thr Asp Thr Arg Ile Ile Ile  
340 345 350

Gly Ser Phe Ser Gln Glu Leu Ala Pro Gln Ile Leu Cys Glu Ala Tyr  
355 360 365

Arg Leu Arg Met Phe Gly Ala Asp Tyr Ala Trp Ile Leu His Glu Ser  
370 375 380

Met Gly Ala Pro Trp Trp Pro Asp Gln Arg Thr Ala Cys Ser Asn His  
385 390 395 400

Glu Leu Gln Leu Ala Val Glu Asn Leu Ile Val Val Ser Thr His Asn  
405 410 415

Ser Ile Val Gly Asn Asn Val Ser Tyr Ser Gly Leu Asn Asn His Met  
420 425 430

Phe Asn Ser Gln Leu Arg Lys Gln Ser Ala Gln Phe His Gly Gln Asp  
435 440 445

Gly Phe Gly Ser Gly Tyr Gly Pro Arg Ile Ser Ile Ala Ala Thr Gln  
450 455 460

Ser Asp Ser Arg Arg Arg Arg Arg Arg Gly Val Val Gly Thr Ser Gly  
465 470 475 480

Gly His Leu Phe Pro Glu Ala Ile Ser Gln Tyr Ala Pro Gln Thr Tyr  
485 490 495

Asp Ala Val Trp Ala Ile Ala Leu Ala Leu Arg Ala Ala Glu Glu His  
500 505 510

Trp Arg Arg Asn Glu Glu Gln Ser Lys Leu Asp Gly Phe Asp Tyr Thr  
515 520 525

Arg Ser Asp Met Ala Trp Glu Phe Leu Gln Gln Met Gly Lys Leu His  
530 535 540



Phe Leu Gly Val Ser Gly Pro Val Ser Phe Ser Gly Pro Asp Arg Val  
545 550 555 560

Gly Thr Thr Ala Phe Tyr Gln Ile Gln Arg Gly Leu Leu Glu Pro Val  
565 570 575

Ala Leu Tyr Tyr Pro Ala Thr Asp Ala Leu Asp Phe Arg Cys Pro Arg  
580 585 590

Cys Arg Pro Val Lys Trp His Ser Gly Gln Val Pro Ile Ala Lys Arg  
595 600 605

Val Phe Lys Leu Arg Val Ala Thr Ile Ala Pro Leu Ala Phe Tyr Thr  
610 615 620

Ile Ala Thr Leu Ser Ser Val Gly Ile Ala Leu Ala Ile Thr Phe Leu  
625 630 635 640

Ala Phe Asn Leu His Phe Arg Lys Leu Lys Ala Ile Lys Leu Ser Ser  
645 650 655

Pro Lys Leu Ser Asn Ile Thr Ala Val Gly Cys Ile Phe Val Tyr Ala  
660 665 670

Thr Val Ile Leu Leu Gly Leu Asp His Ser Thr Leu Pro Ser Ala Glu  
675 680 685

Asp Ser Phe Ala Thr Val Cys Thr Ala Arg Val Tyr Leu Leu Ser Ala  
690 695 700

Gly Phe Ser Leu Ala Phe Gly Ser Met Phe Ala Lys Thr Tyr Arg Val

705 710 715 720

His Arg Ile Phe Thr Arg Thr Gly Ser Val Phe Lys Asp Lys Met Leu

725 730 735

Gln Asp Ile Gln Leu Ile Leu Leu Val Gly Gly Leu Leu Leu Val Asp

740 745 750

Ala Leu Leu Val Thr Leu Trp Val Val Thr Asp Pro Met Glu Arg His

755 760 765

Leu His Asn Leu Thr Leu Glu Ile Ser Ala Thr Asp Arg Ser Val Val

770 775 780

Tyr Gln Pro Gln Val Glu Val Cys Arg Ser Gln His Thr Gln Thr Trp

785 790 795 800

Leu Ser Val Leu Tyr Ala Tyr Lys Gly Leu Leu Leu Val Val Gly Val

805 810 815

Tyr Met Ala Trp Glu Thr Arg His Val Lys Ile Pro Ala Leu Asn Asp

820 825 830

Ser Gln Tyr Ile Gly Val Ser Val Tyr Ser Val Val Ile Thr Ser Ala

835 840 845

Ile Val Val Val Leu Ala Asn Leu Ile Ser Glu Arg Val Thr Leu Ala

850 855 860

Phe Ile Thr Ile Thr Ala Leu Ile Leu Thr Ser Thr Thr Ala Thr Leu  
865 870 875 880

Cys Leu Leu Phe Ile Pro Lys Leu His Asp Ile Trp Ala Arg Asn Asp  
885 890 895

Ile Ile Asp Pro Val Ile His Ser Met Gly Leu Lys Met Glu Cys Asn  
900 905 910

Thr Arg Arg Phe Val Val Asp Asp Arg Arg Glu Leu Gln Tyr Arg Val  
915 920 925

Glu Val Gln Asn Arg Val Tyr Lys Lys Glu Ile Gln Ala Leu Asp Ala  
930 935 940

Glu Ile Arg Lys Leu Glu Arg Leu Leu Glu Ser Gly Leu Thr Thr Thr  
945 950 955 960

Ser Thr Thr Thr Ser Ser Ser Thr Ser Leu Leu Thr Gly Gly Gly His  
965 970 975

Leu Lys Pro Glu Leu Thr Val Thr Ser Gly Ile Ser Gln Thr Pro Ala  
980 985 990

Ala Ser Lys Asn Arg Thr Pro Ser Ile Ser Gly Ile Leu Pro Asn Leu  
995 1000 1005

Leu Leu Ser Val Leu Pro Pro Val Ile Pro Arg Ala Ser Trp Pro Ser  
1010 1015 1020

Ala Glu Tyr Met Gln Ile Pro Met Arg Arg Ser Val Thr Phe Ala Ser  
025 1030 1035 1040

Gln Pro Gln Leu Glu Glu Ala Cys Leu Pro Ala Gln Asp Leu Ile Asn  
1045 1050 1055

Leu Arg Leu Ala His Gln Gln Ala Thr Glu Ala Lys Thr Gly Leu Ile  
1060 1065 1070

Asn Arg Leu Arg Gly Ile Phe Ser Arg Thr Thr Ser Ser Asn Lys Gly  
1075 1080 1085

Ser Thr Ala Ser Leu Ala Asp Gln Lys Gly Leu Lys Ala Ala Phe Lys  
1090 1095 1100

Ser His Met Gly Leu Phe Thr Arg Leu Ile Pro Ser Ser Gln Thr Ala  
105 1110 1115 1120

Ser Cys Asn Ala Ile Tyr Asn Asn Pro Asn Gln Asp Ser Ile Pro Ser  
1125 1130 1135

Glu Ala Ser Ser His Pro Asn Gly Asn His Leu Lys Pro Ile His Arg  
1140 1145 1150

Gly Ser Leu Thr Lys Ser Gly Thr His Leu Asp His Leu Thr Lys Asp  
1155 1160 1165

Pro Asn Phe Leu Pro Ile Pro Thr Ile Ser Gly Gly Glu Gln Gly Asp  
1170 1175 1180

Gln Thr Leu Gly Gly Lys Tyr Val Lys Leu Leu Glu Thr Lys Val Asn  
185 1190 1195 1200

Phe Gln Leu Pro Ser Asn Arg Arg Pro Ser Val Val Gln Gln Pro Pro  
1205 1210 1215

Ser Leu Arg Glu Arg Val Arg Gly Ser Pro Arg Phe Pro His Arg Ile  
1220 1225 1230

Leu Pro Pro Thr Cys Ser Leu Ser Ala Leu Ala Glu Ser Glu Asp Arg  
1235 1240 1245

Pro Gly Asp Ser Thr Ser Ile Leu Gly Ser Cys Lys Ser Ile Pro Arg  
1250 1255 1260

Ile Ser Leu Gln Gln Val Thr Ser Gly Gly Thr Trp Lys Ser Met Glu  
265 1270 1275 1280

Thr Val Gly Lys Ser Arg Leu Ser Leu Gly Asp Ser Gln Glu Glu Glu  
1285 1290 1295

Gln Gln Ala Pro Ala Asn Gly Thr Glu  
1300 1305